

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyramza 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg ramucyrumabu.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg ramucyrumabu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg ramucyrumabu.

Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 wytwarzanym w komórkach mysich (NS0) metodą rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera około 17 mg sodu i 1 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera około 85 mg sodu i 5 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Rak żołądka

Produkt leczniczy Cyramza jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakerakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Cyramza stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w lub gruczolakerakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny lub fluoropirymidyną oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie (patrz punkt 5.1).

Rak okrężnicy i odbytnicy

Produkt leczniczy Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (irynotekan, kwas foliowy i 5-fluorouracyl) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (mCRC, ang. metastatic colorectal cancer), u których wykazano progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia bewacyzumabem, oksaliplatyną i fluoropirymidyną.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy Cyramza w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Cyramza w skojarzeniu z docetakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Rak wątrobowokomórkowy

Produkt leczniczy Cyramza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym leczonych uprzednio sorafenibem, u których stężenie alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy wynosi ≥ 400 ng/ml.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie ramucyrumabem musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w onkologii.

Dawkowanie

Rak żołądka i gruczołakorak połączenia przełykowo-żołądkowego

Cyramza w skojarzeniu z paklitakselem

Zalecana dawka ramucyrumabu to 8 mg/kg, podawane przed paklitakselem we wlewie dożylnym w pierwszym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Zalecana dawka paklitakselu to 80 mg/m², podawane we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut w pierwszym, ósmym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Każdorazowo przed podaniem paklitakselu we wlewie dożylnym u pacjentów należy wykonać morfologię krwi i badania biochemiczne krwi, aby ocenić czynność wątroby. W Tabeli 1 podano kryteria, jakie należy spełnić za każdym razem przed podaniem paklitakselu we wlewie.

Tabela 1: Kryteria, jakie należy spełnić za każdym razem przed podaniem paklitakselu

	Kryteria
Liczba granulocytów obojętnochłonnych	Dzień 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dzień 8 i 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	Dzień 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dzień 8 i 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubina	$\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN)
Aminotransferaza asparaginianowa (AST) / aminotransferaza alaninowa (ALT)	Brak przerzutów w wątrobie: $ALT/AST \leq 3 \times$ GGN Obecne przerzuty w wątrobie: $ALT/AST \leq 5 \times$ GGN

Cyramza w monoterapii

Zalecana dawka ramucyrumabu stosowanego w monoterapii to 8 mg/kg co 2 tygodnie.

Rak okrężnicy i odbytnicy

Zalecana dawka ramucyrumabu to 8 mg/kg co 2 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym przed podaniem leków stosowanych w schemacie FOLFIRI. Przed chemioterapią należy wykonać pełne badanie morfologii krwi. W Tabeli 2 podano kryteria, jakie należy spełnić przed podaniem leków stosowanych w schemacie FOLFIRI.

Tabela 2: Kryteria, jakie należy spełnić przed podaniem leków stosowanych w schemacie FOLFIRI

	Kryteria
Liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	$\geq 100 \times 10^9/l$
Objawy toksyczności związanej z chemioterapią ze strony żołądka i jelit	$\leq$ stopnia 1. (według ogólnych kryteriów terminologicznych zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych [ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE]);

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Cyramza w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu NDRP z mutacjami aktywującymi w genie EGFR
Zalecana dawka ramucyrumabu stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem to 10 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie.

Przed rozpoczęciem leczenia ramucyrumabem i erlotynibem należy określić status mutacji EGFR przy użyciu potwierdzonej metody analitycznej. Dawkowanie i sposób podawania erlotynibu – patrz informacja o produkcie leczniczym erlotynibu.

Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu NDRP po chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zalecana dawka ramucyrumabu to 10 mg/kg, podawane przed docetakselem we wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu trwającego 21 dni. Zalecana dawka docetakselu to 75 mg/m², podawane we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut w pierwszym dniu cyklu trwającego 21 dni. W przypadku osób pochodzących z Azji Wschodniej należy rozważyć podanie docetakselu w mniejszej dawce początkowej wynoszącej 60 mg/m² w pierwszym dniu cyklu trwającego 21 dni. Należy zapoznać się ze szczegółowymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania podanymi w informacji o leku docetaksel.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. HCC, Hepatocellular carcinoma)

Zalecana dawka ramucyrumabu stosowanego w monoterapii to 8 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Oznaczanie stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w raku wątrobowokomórkowym

Pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym należy wybierać na podstawie stężenia AFP w surowicy wynoszącego ≥ 400 ng/ml zmierzonego za pomocą zatwierdzonego testu oznaczania AFP przed rozpoczęciem leczenia ramucyrumabem (patrz punkt 5.1).

Czas leczenia

Zaleca się kontynuację leczenia do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Premedykacja

Przed podaniem ramucyrumabu we wlewie zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład difenhydraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji na wlew stopnia 1. lub 2. premedykację należy zastosować przed wszystkimi następnymi infuzjami. Jeśli u pacjenta wystąpi druga reakcja na wlew stopnia 1. lub 2., należy podać deksametazon (lub jego odpowiednik); następnie, przed kolejnymi infuzjami należy stosować premedykację następującymi lekami (lub ich odpowiednikami): podawanym dożylnie antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład chlorowodorek difenhydraminy), paracetamolem i deksametazonem.

Wymagania dotyczące premedykacji oraz dodatkowe informacje podano odpowiednio w informacji o paklitakselu, lekach wchodzących w skład schematu FOLFIRI lub docetakselu.

Dostosowanie dawkowania ramucyrumabu

Reakcje na wlew

W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji na wlew stopnia 1. lub 2., należy zmniejszyć o 50% tempo podawania ramucyrumabu we wlewie podczas tej i wszystkich następnych infuzji. W przypadku wystąpienia reakcji na wlew stopnia 3. lub 4., należy natychmiast i definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Za każdym razem przed podaniem ramucyrumabu należy skontrolować ciśnienie krwi u pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie, jeśli to będzie wskazane ze względów klinicznych. W przypadku wystąpienia ciężkiego nadciśnienia, należy czasowo przerwać stosowanie ramucyrumabu, dopóki ciśnienie nie będzie odpowiednio kontrolowane farmakologicznie. Jeśli istotne nadciśnienie nie może być kontrolowane w sposób bezpieczny lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem (patrz punkt 4.4).

Białkomocz

Podczas leczenia ramucyrumabem należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia lub nasilenia proteinurii. Jeśli wynik oceny stężenia białka w moczu wynosi $\geq 2+$ w teście paskowym, należy zalecić 24-godzinną zbiórkę moczu. Leczenie ramucyrumabem należy czasowo wstrzymać, jeśli ilość białka w moczu wynosi ≥ 2 g/24 godziny. Po zmniejszeniu się ilości białka w moczu poniżej 2 g/24 godziny należy wznowić leczenie mniejszą dawką (patrz Tabela 3). Jeśli ilość białka w moczu ponownie zwiększy się do ≥ 2 g/24 godziny, zaleca się dalszą redukcję dawki (patrz Tabela 3).

Leczenie ramucyrumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli ilość białka w moczu przekracza 3 g/24 godziny lub jeśli wystąpi zespół nerczycowy.

Tabela 3: Zmniejszanie dawki ramucyrumabu w przypadku wystąpienia białkomoczu

Początkowa dawka ramucyrumabu	Pierwsze zmniejszenie dawki do	Drugie zmniejszenie dawki do
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Planowy zabieg operacyjny lub zaburzone gojenie się ran

Przed planowym zabiegiem operacyjnym należy czasowo wstrzymać leczenie ramucyrumabem co najmniej na 4 tygodnie. Leczenie ramucyrumabem należy czasowo wstrzymać w przypadku stwierdzenia powikłań w procesie gojenia do momentu całkowitego wygojenia rany (patrz punkt 4.4).

Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego

Leczenie ramucyrumabem należy zakończyć definitywnie, w następujących przypadkach:
Ciężki tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy (patrz punkt 4.4);

Perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4);
 Nasilone krwawienie: krwawienie stopnia 3. lub 4. wg kryteriów NCI CTCAE (patrz punkt 4.4);
 Samoistne wytworzenie przetoki (patrz punkt 4.4);
 Encefalopatia wątrobowa lub zespół wątrobowo-nerkowy (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki paklitakselu

Dawkę paklitakselu można zmniejszyć w zależności od stopnia ciężkości objawów toksyczności występujących u pacjenta. W przypadku stwierdzenia związanych ze stosowaniem paklitakselu objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4. lub pozahematologicznych objawów toksyczności stopnia 3., zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu o 10 mg/m² we wszystkich następnych cyklach. Jeśli objawy te będą się utrzymywać lub nawracać, zalecane jest dodatkowe zmniejszenie dawki o 10 mg/m².

Dostosowanie dawek leków stosowanych w schemacie FOLFIRI

W przypadku wystąpienia określonych objawów toksyczności możliwe jest zmniejszenie dawek poszczególnych leków wchodzących w skład schematu FOLFIRI. Dawkę każdego ze składników schematu FOLFIRI należy modyfikować niezależnie, a zasady modyfikacji podano w Tabeli 4. Tabela 5 zawiera szczegółowe informacje dotyczące opóźnienia podawania lub zmniejszania dawek leków wchodzących w skład schematu FOLFIRI w następnym cyklu na podstawie maksymalnego stopnia nasilenia określonych działań niepożądanych leku.

Tabela 4: Zmniejszanie dawek leków stosowanych w schemacie FOLFIRI

Składnik schematu FOLFIRI ^a	Rząd wielkości dawki			
	Dawka początkowa	-1	-2	-3
Irynotekan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU w dawce uderzeniowej (bolus)	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU we wlewie	2400 mg/m ² przez 46-48 godzin	2000 mg/m ² przez 46-48 godzin	1600 mg/m ² przez 46-48 godzin	1200 mg/m ² przez 46-48 godzin

^a 5-FU = 5-fluorouracyl.

Tabela 5: Modyfikacja dawek leków wchodzących w skład schematu FOLFIRI ze względu na określone działania niepożądane

Działanie niepożądane	Stopień ciężkości wg NCI CTCAE	Modyfikacja dawki w pierwszym dniu cyklu następnego po wystąpieniu działania niepożądanego
Biegunka	2.	Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia ≤1., zmniejszyć dawkę 5-FU o 1 rząd wielkości. W przypadku nawracającej biegunki stopnia 2., zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 1 rząd wielkości.
	3.	Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia ≤1., zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 1 rząd wielkości.

	4.	Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 2 rzędy wielkości. Jeśli nasilenie biegunki stopnia 4. nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., wstrzymać podawanie 5-FU i irynotekanu maksymalnie na 28* dni, do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 .	
Neutropenia lub trombocytopenia		<u>Spełniono kryteria hematologiczne podane w Tabeli 2.</u>	<u>Nie spełniono kryteriów hematologicznych podanych w Tabeli 2.</u>
	2.	Nie modyfikować dawki.	Zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 1 rząd wielkości.
	3.	Zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 1 rząd wielkości.	Wstrzymać podawanie 5-FU oraz irynotekanu maksymalnie na 28* dni, do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 1 rząd wielkości.
	4.	Zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 2 rzędy wielkości.	Wstrzymać podawanie 5-FU oraz irynotekanu maksymalnie na 28* dni, do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 2 rzędy wielkości.
Zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej	2.	Jeśli nasilenie zapalenia błony śluzowej/jamy ustnej zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., zmniejszyć dawkę 5-FU o 1 rząd wielkości. W przypadku nawracającego zapalenia jamy ustnej stopnia 2., zmniejszyć dawkę 5-FU o 2 rzędy wielkości.	
	3.	Jeśli nasilenie zapalenia błony śluzowej/jamy ustnej zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., zmniejszyć dawkę 5-FU o 1 rząd wielkości. Jeśli nasilenie zapalenia błony śluzowej/jamy ustnej stopnia 3. nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., wstrzymać podawanie 5-FU maksymalnie na 28* dni, do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę 5-FU o 2 rzędy wielkości.	
	4.	Wstrzymać podawanie 5-FU maksymalnie na 28* dni, do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę 5-FU o 2 rzędy wielkości.	
Gorączka neutropeniczna		<u>Spełniono kryteria hematologiczne podane w Tabeli 2., a gorączka ustąpiła</u>	<u>Nie spełniono kryteriów hematologicznych podanych w Tabeli 2., a gorączka ustąpiła</u>
		Zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 2 rzędy wielkości.	Wstrzymać podawanie 5-FU oraz irynotekanu maksymalnie na 28* dni, do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę 5-FU oraz irynotekanu o 2 rzędy wielkości. Przed następnym cyklem leczenia rozważyć zastosowanie czynnika stymulującego wzrost

			granulocytów (ang. colony-stimulating factor).
--	--	--	--

*Okres 28 dni rozpoczyna się w pierwszym dniu następnego cyklu po wystąpieniu działania niepożądanego.

Modyfikacja dawki docetakselu

Dawkę docetakselu można zmniejszyć w zależności od stopnia ciężkości objawów toksyczności występujących u pacjenta. U pacjentów, u których w trakcie leczenia docetakselem wystąpi gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych <500 komórek/mm³ utrzymujące się przez ponad tydzień, ciężki odczyn skórny lub odczyn o zwiększającym się nasileniu albo stwierdzone zostaną inne pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4., należy wstrzymać leczenie do czasu ich ustąpienia. Zaleca się zmniejszenie dawki docetakselu o 10 mg/m² we wszystkich następnych cyklach. Jeśli objawy te będą się utrzymywać lub nawrócą, zalecane jest dalsze zmniejszenie dawki o 15 mg/m². W tym przypadku u pacjentów pochodzących z Azji Wschodniej, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą 60 mg/m², leczenie docetakselem należy przerwać (patrz „Dawkowanie”).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach głównych istnieją ograniczone dowody na to, że osoby w wieku 65 lat i starsze są w większym stopniu narażone na wystąpienie działań niepożądanych niż osoby w wieku do 65 lat. Nie zaleca się zmniejszania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań produktu leczniczego Cyramza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane kliniczne wskazują na to, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań produktu leczniczego Cyramza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane kliniczne wskazują na to, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym lub umiarkowanym dostosowanie dawki nie jest konieczne. Brak jest danych dotyczących podawania ramucyrumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu ciężkim (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cyramza u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat).

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Ze względu na ograniczone dane nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosowanie ramucyrumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w zaawansowanym raku żołądka lub gruczolakoraku połączenia przełykowo-żołądkowego, gruczolakoraku okrężnicy i odbytnicy, raku płuca oraz raku wątrobowokomórkowym.

Sposób podawania

Cyramza jest przeznaczona do podawania dożylnego. Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy Cyramza podawany jest we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut. Produktu nie należy podawać w bolusie dożylnym ani w dawce uderzeniowej. Nie należy skracać wymaganego czasu trwania wlewu dożylnego wynoszącego około 60 minut, dlatego maksymalne tempo infuzji nie powinno przekraczać 25 mg na minutę. Można natomiast wydłużyć czas trwania wlewu. W trakcie wlewu należy

kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy reakcji na wlew (patrz punkt 4.4). Należy także zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ramucyrumab jest przeciwwskazany, jeśli stwierdza się obecność jamistej zmiany w obrębie guza lub naciekanie nowotworowe dużych naczyń krwionośnych (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Tętniczne incydenty zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania poważnych, czasami śmiertelnych tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca, incydentu naczyniowo-mózgowego i niedokrwienia mózgu. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie tętniczne incydenty zakrzepowo-zatorowe, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu (patrz punkt 4.2).

Perforacja przewodu pokarmowego

Ramucyrumab jest lekiem o działaniu antyangiogennym i może zwiększyć ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych ramucyrumabem. U pacjentów, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu (patrz punkt 4.2).

Nasilone krwawienie

Ramucyrumab jest lekiem o działaniu antyangiogennym i może zwiększyć ryzyko wystąpienia nasilonego krwawienia. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3. lub 4., należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do występowania krwawień, a także u osób stosujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub inne produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwawienia, należy monitorować morfologię krwi i parametry krzepnięcia krwi. W przypadku pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których stwierdzono cechy nadciśnienia wrotnego lub krwawienia z żyłaków przełyku w wywiadzie, przed rozpoczęciem leczenia ramucyrumabem należy wykonać badania przesiewowe na obecność żyłaków przełyku i zastosować odpowiednie leczenie zgodnie z zasadami postępowania klinicznego.

U pacjentów z rakiem żołądka leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem oraz u pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (mCRC) leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI zgłaszano przypadki występowania ciężkich krwotoków z przewodu pokarmowego, w tym także śmiertelnych.

Krwotok płucny w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP)

U pacjentów z nowotworem o typie histologicznym raka płaskonabłonkowego ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia w obrębie płuc jest zwiększone, jednak u uczestników badania REVEL z nowotworem o typie histologicznym raka płaskonabłonkowego leczonych ramucyrumabem nie odnotowano nadmiernej liczby krwotoków płucnych stopnia 5. Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których niedawno wystąpiło krwawienie w obrębie płuc (>2,5 ml lub obecność jasnoczerwonej krwi), oraz osoby z jamistymi zmianami stwierdzonymi w obrębie guza w badaniu wstępnym niezależnie od typu histologicznego nowotworu, a także pacjentów z cechami naciekania lub zajęcia nowotworowego dużych naczyń krwionośnych (patrz punkt 4.3). Pacjenci otrzymujący jakiekolwiek leczenie przeciwzakrzepowe zostali wykluczeni z badania klinicznego REVEL w NDRP oraz pacjenci otrzymujący przewlekłą terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub środkami przeciwkrwotocznymi zostali wykluczeni z badań klinicznych REVEL i RELAY w NDRP. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach nieprzekraczających 325 mg/dobę było dozwolone (patrz punkt 5.1).

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ramucyrumabu zgłaszano występowanie reakcji na wlew. Większość tego typu zdarzeń odnotowano w trakcie lub po zakończeniu podawania pierwszego albo drugiego wlewu dożylnego ramucyrumabu. Podczas podawania wlewu należy obserwować pacjentów pod kątem występowania objawów nadwrażliwości. Do objawów tych zalicza się sztywność/drżenie, ból pleców/skurcze mięśni, ból i (lub) uczucie ucisku w klatce piersiowej, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, duszność, świszczący oddech, niedotlenienie i parestezje. W ciężkich przypadkach występują objawy w postaci skurczu oskrzeli, tachykardii nadkomorowej i niedociśnienia tętniczego (hipotensji). U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na wlew stopnia 3. lub 4., należy natychmiast i definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów otrzymujących ramucyrumab zgłaszano wzrost częstości występowania ciężkiego nadciśnienia w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. W większości przypadków nadciśnienie opanowano stosując standardowe leki przeciwnadciśnieniowe. Pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wykluczono z udziału w badaniach: nie należy rozpoczynać leczenia ramucyrumabem u takich pacjentów, dopóki nie uzyska się wystarczającej kontroli ciśnienia. U pacjentów leczonych ramucyrumabem należy monitorować ciśnienie krwi. W razie stwierdzenia ciężkiego nadciśnienia, należy czasowo przerwać stosowanie ramucyrumabu, dopóki ciśnienie nie będzie odpowiednio kontrolowane farmakologicznie. Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może być kontrolowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu (patrz punkt 4.2).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących ramucyrumab zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), w tym także przypadki śmiertelne. Do objawów PRES można zaliczyć drgawki, ból głowy, nudności lub wymioty, utratę wzroku lub zmiany świadomości z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez nadciśnienia. Rozpoznanie PRES może być potwierdzone w badaniach obrazowych mózgu (np. w badaniach metodą rezonansu magnetycznego). Należy przerwać stosowanie ramucyrumabu u pacjentów, u których wystąpi PRES. Nie jest znane bezpieczeństwo wznowienia stosowania ramucyrumabu u pacjentów po ustąpieniu PRES.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Cyramza należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zaburzenia gojenia ran

Nie oceniano wpływu stosowania ramucyrumabu u pacjentów z ciężkimi lub niegojącymi się ranami. W badaniu przeprowadzonym u zwierząt ramucyrumab nie wpływał niekorzystnie na gojenie ran. Ponieważ jednak ramucyrumab ma działanie antyangiogenne i może niekorzystnie wpływać na proces gojenia ran, leczenie ramucyrumabem należy wstrzymać na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Decyzja dotycząca wznowienia stosowania ramucyrumabu po leczeniu operacyjnym powinna być podjęta na podstawie oceny klinicznej właściwego gojenia się rany pooperacyjnej.

Jeśli podczas leczenia pojawiają się powikłania w procesie gojenia, należy przerwać stosowanie ramucyrumabu do czasu całkowitego wygojenia się rany (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ramucyrumabu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (B lub C w klasyfikacji Child-Pugh), marskością z encefalopatią wątrobową, istotnym klinicznie wodobrzuszem w przebiegu marskości lub zespołem wątrobowo-nerkowym. U tych pacjentów istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Ramucyrumab powinien być stosowany u tych pacjentów wyłącznie wówczas, gdy uważa się że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem postępującej niewydolności wątroby.

W grupie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym zgłaszano występowanie encefalopatii wątrobowej z większą częstością u osób leczonych ramucyrumabem niż u osób otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów encefalopatii wątrobowej. Leczenie ramucyrumabem należy definitywnie zakończyć w razie stwierdzenia encefalopatii wątrobowej lub zespołu wątrobowo-nerkowego (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

W zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących ramucyrumabu niewydolność serca zgłaszano z liczbowo większą częstością u pacjentów otrzymujących ramucyrumab w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii lub erlotynibem, niż u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię lub erlotynib. Tej zwiększonej częstości występowania nie obserwowano u pacjentów otrzymujących ramucyrumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniach klinicznych dotyczących monoterapii. Po wprowadzeniu produktu do obrotu niewydolność serca w przypadku ramucyrumabu obserwowano głównie w skojarzeniu z paklitakselem. Podczas leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem występowania klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca. W przypadku wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca należy rozważyć przerwanie leczenia. Patrz punkt 4.8.

Przetoka

U pacjentów leczonych produktem Cyramza ryzyko powstania przetoki może być zwiększone. U pacjentów, u których wytworzyła się przetoka, należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem (patrz punkt 4.2).

Białkomocz

U pacjentów otrzymujących ramucyrumab zgłaszano wzrost częstości występowania białkomoczu w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Podczas leczenia ramucyrumabem należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia lub zaostrzenia proteinurii. Jeśli wynik oceny stężenia białka w moczu wynosi $\geq 2+$ w teście paskowym, należy zalecić 24-godzinną zbiórkę moczu. Leczenie ramucyrumabem należy czasowo wstrzymać, jeśli ilość białka w moczu wynosi ≥ 2 g/24 godziny. Po zmniejszeniu się ilości białka w moczu poniżej 2 g/24 godziny należy wznowić leczenie mniejszą

dawką. Jeśli ilość białka w moczu ponownie zwiększy się do ≥ 2 g/24 godziny, zaleca się dalszą redukcję dawki. Leczenie ramucyrumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli ilość białka w moczu przekracza 3 g/24 godziny lub jeśli wystąpi zespół nerczycowy (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jamy ustnej

U pacjentów stosujących ramucyrumab w skojarzeniu z chemioterapią zgłaszano wzrost częstości występowania zapalenia jamy ustnej w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku wystąpienia zapalenia jamy ustnej należy niezwłocznie rozpocząć leczenie objawowe.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15 do 29 ml/min) leczonych ramucyrumabem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Obserwowano tendencję do mniejszej skuteczności działania wraz ze starszym wiekiem u pacjentów otrzymujących ramucyrumab i docetaksel w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium rozwoju, u których wykazano progresję choroby po chemioterapii pochodnymi platyny (patrz punkt 5.1). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie ocenić pacjentów w podeszłym wieku pod kątem chorób współistniejących związanych z zaawansowanym wiekiem, sprawności ogólnej i przewidywanej tolerancji chemioterapii (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W przypadku stosowania ramucyrumabu w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z mutacjami aktywującymi w genie EGFR u pacjentów w wieku 70 lat i starszych w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 70 lat, częściej występowały zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . i ciężkie działania niepożądane wszystkich stopni.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej fiołce o pojemności 10 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera około 85 mg sodu w każdej fiołce o pojemności 50 ml, co odpowiada w przybliżeniu 4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera około 1 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce o pojemności 10 ml oraz 5 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce o pojemności 50 ml.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji między ramucyrumabem a paklitakselem. W przypadku jednoczesnego stosowania paklitakselu z ramucyrumabem nie wykazano wpływu ramucyrumabu na farmakokinetykę paklitakselu, tak samo jak nie obserwowano zmian farmakokinetyki ramucyrumabu w przypadku stosowania produktu jednocześnie z paklitakselem. Podawanie irynotekanu jednocześnie z ramucyrumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę irynotekanu ani jego aktywnego metabolitu, SN-38. Podawanie docetakselu lub erlotynibu jednocześnie z ramucyrumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę docetakselu lub erlotynibu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Cyramza. Należy je również poinformować o możliwych zagrożeniach dla przebiegu ciąży i dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia ramucyrumabem i w okresie do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ramucyrumabu.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania ramucyrumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ponieważ proces angiogenezy ma podstawowe znaczenie dla utrzymania ciąży i rozwoju płodu, zahamowanie angiogenezy po podaniu ramucyrumabu może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących ciąży, w tym płodu. Produkt leczniczy Cyramza można stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki usprawiedliwiają możliwe ryzyko w czasie ciąży. W przypadku zajścia w ciążę pacjentki leczonej ramucyrumabem, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dotyczącym możliwości utrzymania ciąży oraz o ryzyku dla płodu. Produkt leczniczy Cyramza nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ramucyrumab przenika do mleka ludzkiego. Przewiduje się, że lek wydzielany jest do pokarmu w niewielkich ilościach i słabo wchłania się po podaniu doustnym. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia produktem leczniczym Cyramza i co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu ramucyrumabu na płodność u ludzi. Na podstawie wyników badań u zwierząt można uznać, że w czasie leczenia ramucyrumabem płodność u kobiet przypuszczalnie jest zmniejszona (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cyramza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia u pacjentów objawów wpływających niekorzystnie na zdolność koncentracji i czas reakcji, zaleca się powstrzymanie od kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych związanych z leczeniem ramucyrumabem (stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną) należały:

- perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4);
- silny krwotok z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4);
- tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4);
- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4).

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ramucyrumabem stosowanym w monoterapii to: obrzęki obwodowe, nadciśnienie tętnicze, biegunka, ból brzucha, ból głowy, białkomocz i małopłytkowość.

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ramucyrumabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią to: zmęczenie/osłabienie psychofizyczne, neutropenia, biegunka, krwawienia z nosa i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ramucyrumabem stosowanym w skojarzeniu z erlotynibem to: zakażenia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, zapalenie jamy ustnej, białkomocz, łysienie i krwawienie z nosa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabelach 6 i 7 poniżej wymieniono niepożądane działania produktu odnotowane w badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną placebo, w których stosowano ramucyrumab w monoterapii w leczeniu raka żołądka i raka wątrobowokomórkowego albo w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii lub erlotynibem w leczeniu raka żołądka, raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz niedrobnokomórkowego raka płuca. Działania niepożądane leku wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania w tabelach z działaniami niepożądanymi określono w następujących kategoriach:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$);

Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6: Niepożądane działania leku zgłoszone u pacjentów leczonych ramucyrumabem stosowanym w monoterapii w badaniach klinicznych fazy III (uczestnicy badań REGARD, REACH-2 i REACH, u których stężenie alfa fetoproteiny wynosiło ≥ 400 ng/ml)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia (małopłytkowość) ^a	Neutropenia ^a	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokaliemia ^{a,b} Hiponatremia ^a Hipoalbuminemia ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Encefalopatia wątrobowa ^c	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{a,d}	Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe ^a	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^{a,c} Biegunka	Niedrożność jelit ^a	Perforacja przewodu pokarmowego ^a

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka ^a	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz ^{a,f}		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Reakcje na wlew ^a	

^a Terminy te określają grupę zdarzeń przedstawiających raczej pojęcie medyczne niż pojedyncze zdarzenie lub termin preferowany.

^b Termin obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie stężenia potasu we krwi.

^c Na podstawie danych z badań REACH-2 i REACH (ramucyrumab w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego). Termin ten obejmuje encefalopatię wątrobową i śpiączkę wątrobową.

^d Termin obejmuje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i nadciśnienie tętnicze.

^e Termin ten obejmuje bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu oraz ból wątroby.

^f Termin ten obejmuje jeden przypadek zespołu nerczycowego.

Tabela 7: Niepożądane działania leku zgłoszone u pacjentów leczonych ramucyrumabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią lub erlotynibem w badaniach klinicznych fazy III (RAINBOW, REVEL, RAISE i RELAY)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ^{j,k}	Posocznica ^{a,b}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^a Leukopenia ^{a,c} Trombocytopenia (małopłytkowość) ^a Niedokrwistość ^j	Neutropenia z gorączką ^d	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoalbuminemia ^a Hiponatremia ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^j		
Zaburzenia serca			Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{a,e}	Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe ^a	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Krwotok płucny ^{j,l}	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Biegunka	Krwotoki z przewodu pokarmowego ^{a,f} Perforacja przewodu pokarmowego ^a Krwawienie z dziąseł ^j	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^j	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa ^g	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz ^{a,h}		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^{a,i} Zapalenie błon śluzowych ^d Obrzęki obwodowe		

- ^a Terminy te określają grupę zdarzeń przedstawiających raczej pojęcie medyczne niż pojedyncze zdarzenie lub termin preferowany.
- ^b Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem).
- ^c Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem). Termin ten obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby krwinek białych.
- ^d Na podstawie danych z badania REVEL (ramucyrumab stosowany łącznie z docetakselem).
- ^e Termin obejmuje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatię nadciśnieniową.
- ^f Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem), z badania REVEL (ramucyrumab stosowany łącznie z docetakselem) i z badania RAISE (ramucyrumab stosowany łącznie ze schematem chemioterapii FOLFIRI). Termin ten obejmuje: krwotok z odbytu, biegunkę krwotoczną, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwiste wymioty, obecność świeżej krwi w stolcu, krwotok z żyłaków odbytu, zespół Mallory-Weissa, smoliste stolce, krwotok z przełyku, krwotok z odbytnicy i krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- ^g Na podstawie danych z badania RAISE (ramucyrumab stosowany łącznie ze schematem chemioterapii FOLFIRI).
- ^h Włącznie z przypadkami zespołu nerczycowego.
- ⁱ Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem) i z badania REVEL (ramucyrumab stosowany łącznie z docetakselem). Termin ten obejmuje zmęczenie i astenię (osłabienie psychofizyczne).
- ^j Na podstawie danych z badania RELAY (ramucyrumab łącznie z erlotynibem).
- ^k Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów. Najczęstsze ($\geq 1\%$) zakażenia stopnia ≥ 3 to zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zanokcica, zakażenie skóry oraz zakażenie dróg moczowych.
- ^l W tym krwioplucie, krwotok z krtani, krwiak opłucnej (stwierdzono incydent śmiertelny) oraz krwotok płucny.

Do istotnych klinicznie działań (w tym stopnia ≥ 3) związanych ze stosowaniem terapii antyangiogennej obserwowanych u pacjentów leczonych ramucyrumabem w różnych badaniach klinicznych należały: perforacja przewodu pokarmowego, reakcje na wlew i białkomocz (patrz punkty 4.2 oraz 4.4)

Rak okrężnicy i odbytnicy

Ramucyrumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI

U pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami stosujących ramucyrumab łącznie ze schematem FOLFIRI w badaniu RAISE najczęstszym ($\geq 1\%$) niepożądanym działaniem leku zmuszającym do rezygnacji ze stosowania ramucyrumabu był białkomocz (1,5%). Najczęstsze ($\geq 1\%$) niepożądane działania leku zmuszające do rezygnacji z co najmniej jednego spośród leków stosowanych w schemacie FOLFIRI to: neutropenia (12,5%), trombocytopenia (4,2%), biegunka (2,3%) i zapalenie jamy ustnej (2,3%). Spośród leków stosowanych w schemacie FOLFIRI najczęściej rezygnowano z 5-FU w dawce uderzeniowej (w bolusie).

Działania niepożądane z innych źródeł

Tabela 8: Działania niepożądane związane ze stosowaniem ramucyrumabu zgłaszane w badaniach klinicznych i w całym okresie przyjmowania zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Naczyniak			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Mikroangiopatia zakrzepowa	
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy			
Zaburzenia układu nerwowego			Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	
Zaburzenia serca				Niewydolność serca ^a
Zaburzenia naczyniowe				Tętniaki i rozwarstwienie tętnic
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia			

^a Po wprowadzeniu produktu do obrotu niewydolność serca w przypadku ramucyrumabu obserwowano głównie w skojarzeniu z paklitakselem. Patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

Dzieci i młodzież

Nie zidentyfikowano nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania na podstawie ograniczonej liczby pacjentów pediatrycznych leczonych ramucyrumabem w monoterapii w badaniu I4T-MC-JVDA (patrz punkt 5.1). Jeden pacjent w tym badaniu miał postępujące poszerzenie dystalnej płytki wzrostowej kości udowej. Wpływ tego odkrycia na wzrost nie jest znany. Nie zgłoszono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u ograniczonej liczby dzieci i młodzieży leczonych ramucyrumabem w terapii skojarzonej w badaniach J1S-MC-JV01 i J1S-MC-JV02 (patrz punkt 5.1).

4.9. Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących przedawkowania u ludzi. Produkt leczniczy Cyramza podawano w badaniu I fazy w dawkach dochodzących do 10 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie i nie osiągnięto maksymalnej dawki tolerowanej. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF/VEGFR, ang. Vascular Endothelial Growth Factor), kod ATC: L01FG02.

Mechanizm działania

Receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia wiązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. W wyniku tego ramucyrumab hamuje stymulowaną przez ligand aktywację VEGFR-2 i elementy szlaku sygnałowego, w tym aktywowane mitogenem kinazy białkowe p44/p42, neutralizując indukowaną przez ligand proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłónka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak żołądka

RAINBOW

Badanie kliniczne RAINBOW, z losowym doбором chorych i podwójnie ślepą próbą o zasięgu globalnym poświęcone ocenie stosowania produktu leczniczego Cyramza łącznie z paklitakselem w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z paklitakselem, przeprowadzono z udziałem 665 pacjentów z miejscowo nawracającym i nieresekcyjnym lub rozsianym rakiem żołądka (włącznie z gruczolakorakiem połączenia przłykowo-żołądkowego) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie, w skojarzeniu z antracykliną lub bez antracykliny. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), a drugorzędowymi punktami końcowymi czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (ang. progression-free survival, PFS) i całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR). W badaniu uczestniczyli wyłącznie pacjenci w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG, u których do progresji choroby doszło w czasie leczenia pierwszej linii lub w okresie 4 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków w ramach leczenia pierwszej linii. Pacjentów przydzielono w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cyramza łącznie z paklitakselem (n=330) lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z paklitakselem (n=335). Losowy dobór chorych prowadzono z uwzględnieniem regionu geograficznego, czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby (<6 miesięcy lub ≥6 miesięcy) oraz mierzalności zmian chorobowych. Produkt leczniczy Cyramza w dawce 8 mg/kg lub placebo podawane były we wlewie dożylnym raz na 2 tygodnie (w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni). Paklitaksel w dawce 80 mg/m² podawany był we wlewie dożylnym w 1., 8., i 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni.

Większość (75%) pacjentów randomizowanych w tym badaniu otrzymywała wcześniej leczenie skojarzone pochodną platyny i fluoropirymidyną bez antracykliny. Pozostali (25%) pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie skojarzone pochodną platyny i fluoropirymidyną łącznie z antracykliną. U dwóch trzecich pacjentów stwierdzono progresję choroby jeszcze w trakcie stosowania leczenia pierwszej linii (66,8%). Wyjściowe cechy demograficzne pacjentów i cechy choroby były na ogół zrównoważone w obu badanych grupach: mediana wieku wyniosła 61 lat; 71% pacjentów stanowili mężczyźni; 61% uczestników stanowiły osoby rasy białej (kaukaskiej), a 35% rasy żółtej (mieszkańcy Azji); 39% chorych było w stanie sprawności 0 w klasyfikacji ECOG a 61% pacjentów w stanie sprawności 1 według ECOG; u 81% pacjentów zmiany chorobowe były mierzalne, a u 79% rozpoznano raka żołądka; u 21% rozpoznano gruczolakoraka połączenia przłykowo-żołądkowego. U większości pacjentów (76%) wykazano progresję choroby w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia pierwszej linii. W przypadku pacjentów leczonych produktem Cyramza łącznie z paklitakselem, mediana czasu leczenia wyniosła 19 tygodni, a w przypadku pacjentów stosujących placebo łącznie z paklitakselem mediana czasu leczenia wyniosła 12 tygodni. Mediana intensywności

względnej dawki produktu leczniczego Cyramza wyniosła 98,6%, a placebo – 99,6%. Mediana intensywności względnej dawki paklitakselu wyniosła 87,7% w grupie leczonej produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 93,2% w grupie otrzymującej placebo łącznie z paklitakselem. Podobny odsetek pacjentów zrezygnował z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych: 12% pacjentów leczonych produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 11% pacjentów leczonych placebo łącznie z paklitakselem. Po zakończeniu udziału w badaniu, systemowe leczenie przeciwnowotworowe stosowane było u 47,9% pacjentów otrzymujących produkt Cyramza łącznie z paklitakselem i u 46,0% pacjentów otrzymujących placebo łącznie z paklitakselem.

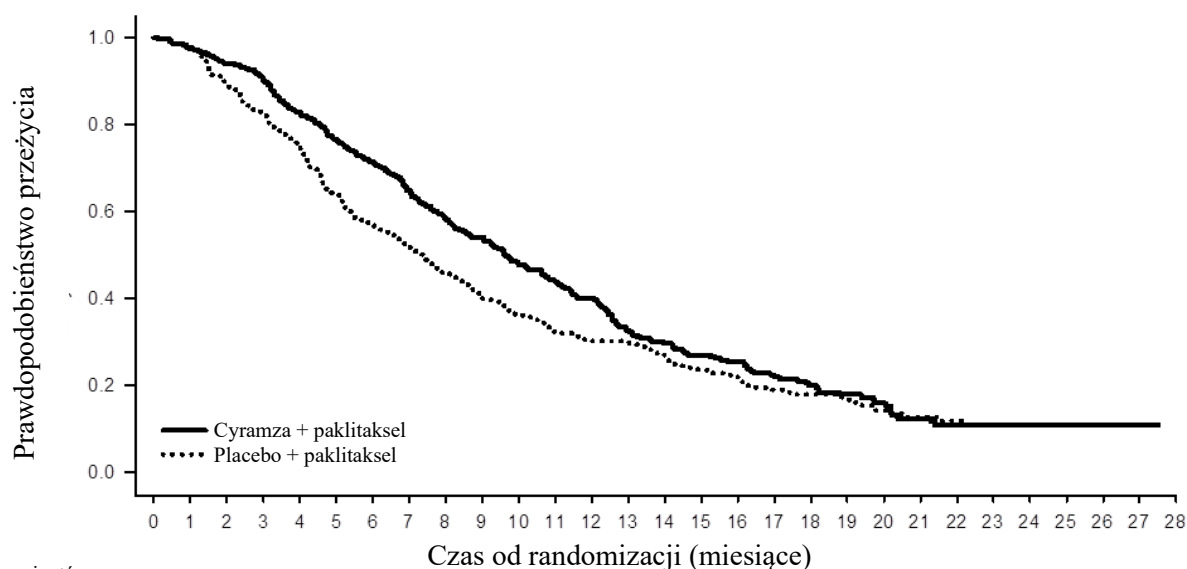
Czas przeżycia całkowitego uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza łącznie z paklitakselem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo łącznie z paklitakselem (HR 0,807; 95%CI: 0,678 do 0,962; p=0,0169). Mediana przeżycia uległa wydłużeniu o 2,3 miesiąca na korzyść leczenia produktem Cyramza łącznie z paklitakselem: 9,63 miesiąca w grupie leczonej produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 7,36 miesiąca w grupie otrzymującej placebo łącznie z paklitakselem. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby uległ statystycznie istotnemu wydłużeniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza łącznie z paklitakselem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo łącznie z paklitakselem (HR 0,635; 95%CI: 0,536 do 0,752; p<0,0001). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby uległa wydłużeniu o 1,5 miesiąca na korzyść leczenia produktem Cyramza łącznie z paklitakselem: 4,4 miesiąca w grupie leczonej produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 2,9 miesiąca w grupie otrzymującej placebo łącznie z paklitakselem. Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych [ORR (odpowiedź całkowita [CR] + odpowiedź częściowa [PR])] uległ istotnemu statystycznie zwiększeniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza łącznie z paklitakselem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo łącznie z paklitakselem (iloraz szans 2,140; 95% CI: 1,499 do 3,160; p=0,0001). Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych wyniósł 27,9% w grupie leczonej produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 16,1% w grupie otrzymującej placebo łącznie z paklitakselem. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej obserwowano niezmiennie w podgrupach zdefiniowanych wcześniej na podstawie wieku, płci i rasy oraz w większości innych określonych wcześniej podgrup pacjentów. Wyniki oceny skuteczności podano w Tabeli 9.

Tabela 9: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności – populacja ITT (zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Cyramza łącznie z paklitakselem N=330	Placebo łącznie z paklitakselem N=335
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana (95% CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,0169	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące		
Mediana (95% CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,0001	
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (CR + PR)		
Wskaźnik procentowy (95% CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Iloraz szans	2,140 (1,449, 3,160)	
Wartość p w teście CMH ze stratyfikacją	0,0001	

Skróty: CI (confidence interval) – przedział ufności, CR (complete response) – odpowiedź całkowita, PR (partial response) – odpowiedź częściowa, CMH – test Cochran-Mantel-Haenszela

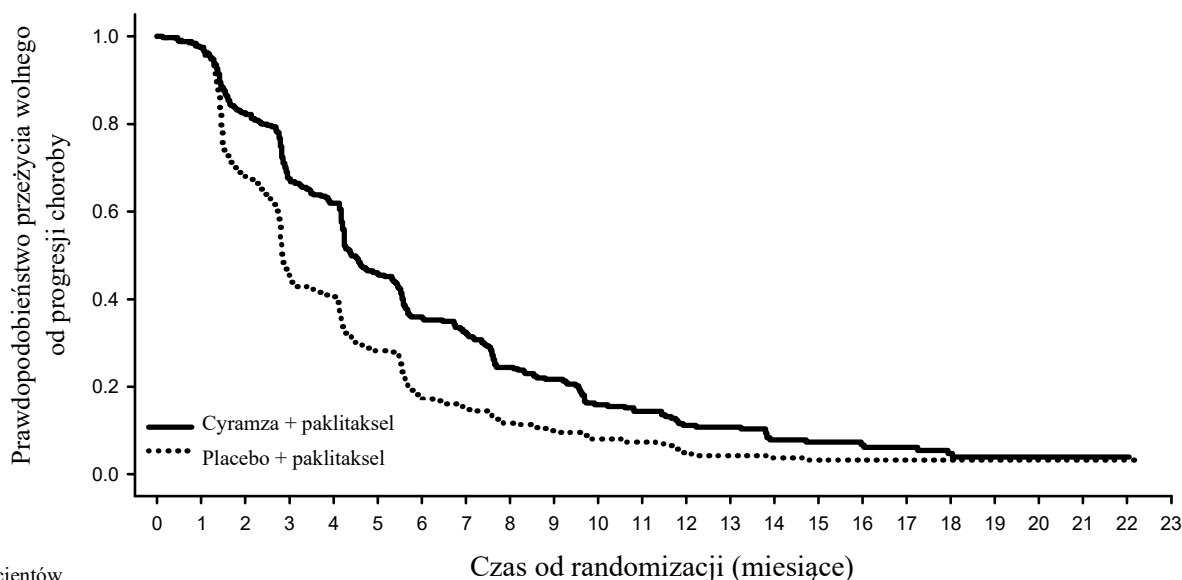
Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w przypadku stosowania produktu Cyramza łącznie z paklitaksel w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z paklitaksel w badaniu RAINBOW



Liczba pacjentów

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

Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku stosowania produktu Cyramza łącznie z paklitaksel w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z paklitaksel w badaniu RAINBOW



Liczba pacjentów

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

REGARD

Badanie kliniczne REGARD, wielonarodowościowe, badanie z losowym doбором chorych i podwójnie ślepą próbą dotyczące stosowania produktu leczniczego Cyramza łącznie z najlepszym leczeniem objawowym w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z najlepszym leczeniem objawowym, przeprowadzono z udziałem 355 pacjentów z miejscowo nawracającym i nieresekcyjnym lub rozsiałym rakiem żołądka (włącznie z gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub fluoropirymidynach.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), a drugorzędownym punktem końcowym czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (ang. progression-free survival, PFS). Warunkiem udziału w badaniu był stan sprawności 0-1 w skali ECOG oraz stwierdzenie progresji choroby w okresie 4 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków w ramach leczenia pierwszej linii choroby nowotworowej z przerzutami, albo podczas terapii adiuwantowej lub w okresie 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków w ramach terapii adiuwantowej. Warunkiem włączenia do badania było stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące $\leq 1,5$ mg/dl oraz stężenie AST i ALT co najwyżej 3-krotnie przekraczający górną granicę normy (GGN) lub co najwyżej 5-krotnie przekraczający GGN w przypadku obecności przerzutów w wątrobie.

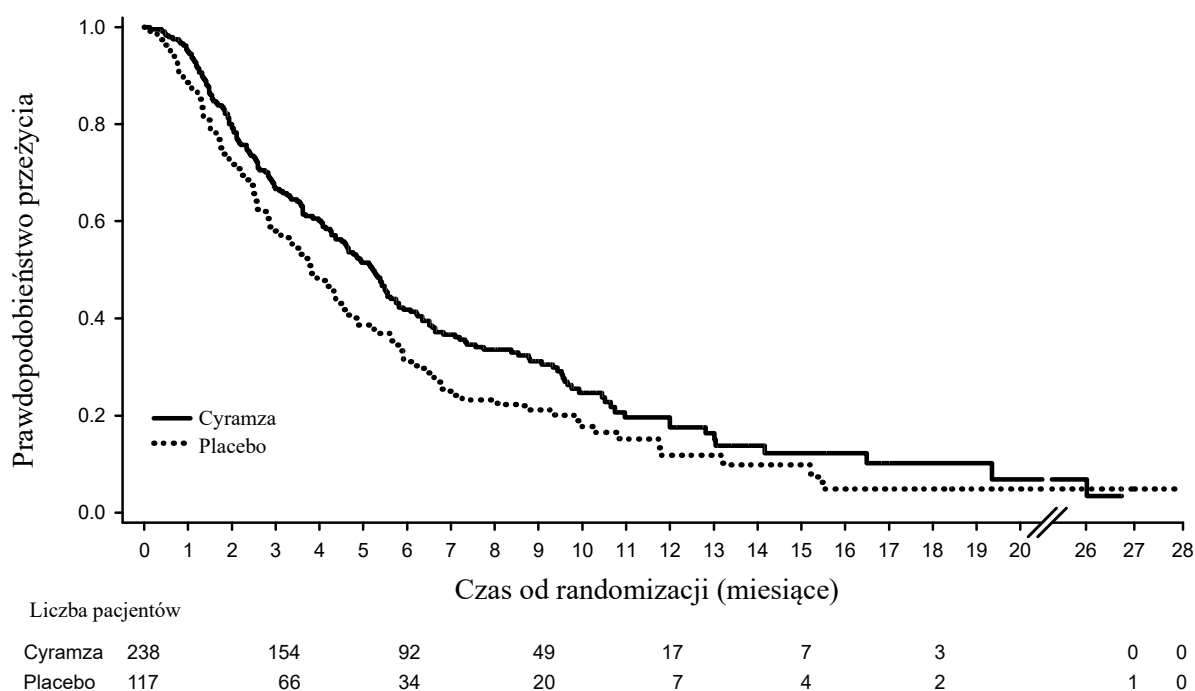
Pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cyramza we wlewie dożylnym w dawce 8 mg/kg (n= 238) lub do grupy otrzymującej placebo (n= 117) raz na 2 tygodnie. Losowy dobór chorych prowadzono z uwzględnieniem utraty masy ciała odnotowanej w okresie minionych 3 miesięcy ($\geq 10\%$ lub $< 10\%$), regionu geograficznego oraz umiejscowienia guza pierwotnego (żołądek lub połączenie przełykowo-żołądkowe). Grupy badane były zrównoważone pod względem wyjściowych cech demograficznych i cech choroby. 72% chorych było w stanie sprawności 1 według ECOG. W badaniu REGARD nie uczestniczyli pacjenci z marskością wątroby w stopniu B ani C wg klasyfikacji Child-Pugh. 11% pacjentów leczonych produktem Cyramza i 6% pacjentów otrzymujących placebo zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza wykazano statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,776; 95%CI: 0,603 do 0,998; p= 0,0473), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 22% i wydłużeniu mediany czasu przeżycia do 5,2 miesiąca w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu do 3,8 miesiąca w przypadku stosowania placebo. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza wykazano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (HR 0,483; 95% CI: 0,376 do 0,620; p< 0,0001), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu o 52% i wydłużeniu mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do 2,1 miesiąca w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu do 1,3 miesiąca w przypadku stosowania placebo. Wyniki oceny skuteczności podano w Tabeli 10.

Tabela 10: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności - grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT- Intent to treat)

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana (95% CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,0473	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące		
Mediana (95% CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,0001	
% wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie 12 tygodni (95% CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Skróty: CI - przedział ufności

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu ze stosowaniem placebo w badaniu REGARD



W oparciu o ograniczone dane z badania REGARD, pochodzące od pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego oraz pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem (w badaniu RAINBOW), stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby produkt Cyramza wywierał szkodliwy wpływ lub nie wykazywał działania u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem żołądka. Analiza *post hoc* niestratyfikowanej podgrupy pacjentów z badania RAINBOW, leczonych wcześniej trastuzumabem (n=39) wykazała możliwą poprawę przeżycia u tych pacjentów (HR 0,679, 95% CI 0,327, 1,419) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR 0,399, 95% CI 0,194, 0,822).

Rak okrężnicy i odbytnicy

RAISE

RAISE było prowadzonym na całym świecie badaniem klinicznym z losowym doбором chorych i podwójnie ślepą próbą, poświęconym ocenie stosowania leku Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu do stosowania placebo łącznie ze schematem FOLFIRI u pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których wykazano progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu I linii leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu, oksaliplatyny i fluoropirymidyny. Kryterium włączenia do badania był stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG oraz stwierdzenie progresji choroby w okresie 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków stosowanych w leczeniu pierwszej linii. W badaniu mogli uczestniczyć wyłącznie pacjenci z odpowiednią funkcją nerek, wątroby oraz odpowiednimi parametrami krzepnięcia. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano niewyrównane wrodzone lub nabyte skazy krwotoczne lub zaburzenia zakrzepowe, stwierdzono występujące niedawno poważne (stopnia ≥ 3 .) krwawienie lub tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy (ATE, ang. arterial thrombotic event) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją. Z badania wykluczono także pacjentów, u których w trakcie I linii leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu wystąpiło jakiekolwiek z następujących zdarzeń: tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze w stopniu 4., białkomocz w stopniu 3., incydent krwotoczny w stopniu 3.-4. lub perforacja jelita.

Łącznie 1072 pacjentów przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej schemat FOLFIRI w skojarzeniu z produktem Cyramza (n=536) w dawce 8 mg/kg lub schemat FOLFIRI z placebo

(n=536). Wszystkie produkty lecznicze podawane były dożylnie. W skład schematu FOLFIRI wchodziły następujące leki: irynotekan w dawce 180 mg/m² podawany przez 90 minut i kwas foliowy w dawce 400 mg/m² podawany jednocześnie przez 120 minut; następnie podawano 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce uderzeniowej (bolus) wynoszącej 400 mg/m² przez 2 do 4 minut, a potem 5-FU w dawce 2400 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym 46 do 48 godzin. W obu grupach terapeutycznych cykle leczenia powtarzane były co 2 tygodnie. Pacjenci, którzy zrezygnowali ze stosowania co najmniej jednego leku podawanego w ramach schematu leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, mogli kontynuować przyjmowanie pozostałych leków do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS), do drugorzędowych punktów końcowych należały: czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz jakość życia (QoL) oceniana przy użyciu kwestionariusza Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Chorób Nowotworowych (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30. Czynniki stratyfikacyjnymi podczas randomizacji były region geograficzny, status mutacji KRAS w tkance nowotworowej (gen zmutowany lub typu dzikiego) oraz czas, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby (TTP, czas do progresji) (<6 miesięcy lub ≥6 miesięcy).

Dane demograficzne i charakterystyka osób należących do populacji ITT, na początku badania, były podobne w obu grupach leczonych. Mediana wieku wyniosła 62 lata, 40% pacjentów stanowiły osoby w wieku ≥65 lat; 57% pacjentów stanowili mężczyźni; 76% pacjentów stanowiły osoby rasy białej oraz 20% rasy żółtej; 49% pacjentów było w stanie sprawności 0 w skali ECOG; u 49% pacjentów wykazano obecność mutacji genu KRAS w tkance nowotworowej; w przypadku 24% pacjentów od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu do momentu stwierdzenia progresji choroby (TTP) upłynęło <6 miesięcy. Po zakończeniu udziału w badaniu systemowe leczenie przeciwnowotworowe stosowane było u 54% pacjentów otrzymujących produkt Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz u 56% pacjentów otrzymujących placebo łącznie ze schematem FOLFIRI.

Czas przeżycia całkowitego uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo łącznie ze schematem FOLFIRI (HR 0,844; 95% CI: 0,730- 0,976; p=0,0219). Mediana czasu przeżycia uległa zwiększeniu o 1,6 miesiąca na korzyść leczenia produktem Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, wyniosła ona 13,3 miesiąca w grupie leczonej produktem Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz 11,7 miesiąca w grupie leczonej placebo łącznie ze schematem FOLFIRI. Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u pacjentów otrzymujących produkt Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo łącznie ze schematem FOLFIRI (HR 0,793; 95% CI: 0,697- 0,903; p=0,0005). Mediana PFS zwiększyła się o 1,2 miesiąca na korzyść leczenia produktem Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI i wyniosła 5,7 miesiąca w grupie leczonej produktem Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz 4,5 miesiąca w grupie leczonej placebo łącznie ze schematem FOLFIRI. Wyniki w zakresie skuteczności podano w Tabeli 11 oraz na Rycinach 4 i 5.

Przeprowadzono wstępnie zaplanowane analizy OS i PFS według czynników stratyfikacji. Ryzyko względne (HR) dla OS wyniosło 0,82 (95% CI: 0,67- 1,0) u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego oraz 0,89 (95% CI: 0,73- 1,09) u pacjentów z mutacją genu KRAS w tkance nowotworowej. Ryzyko względne (HR) dla OS wyniosło 0,86 (95% CI: 0,73- 1,01) w przypadku pacjentów, u których od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby upłynęło ≥6 miesięcy, oraz 0,86 (95% CI: 0,64- 1,13) w przypadku pacjentów, u których od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby upłynęło <6 miesięcy. W przeprowadzonych analizach we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, zarówno w zakresie PFS jak i OS, w podziale z uwzględnieniem wieku (<65 i ≥65 lat), płci, rasy, stanu sprawności w skali ECOG (0 lub ≥ 1), liczby narządów zajętych przez proces chorobowy, obecności przerzutów wyłącznie w wątrobie, umiejscowienia guza pierwotnego (okreźnica lub odbytnica), stężenia antygenu rakowo-płodowego (<200µg/l, ≥200µg/l), uzyskano lepsze wyniki leczenia w przypadku stosowania produktu Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu do stosowania placebo łącznie

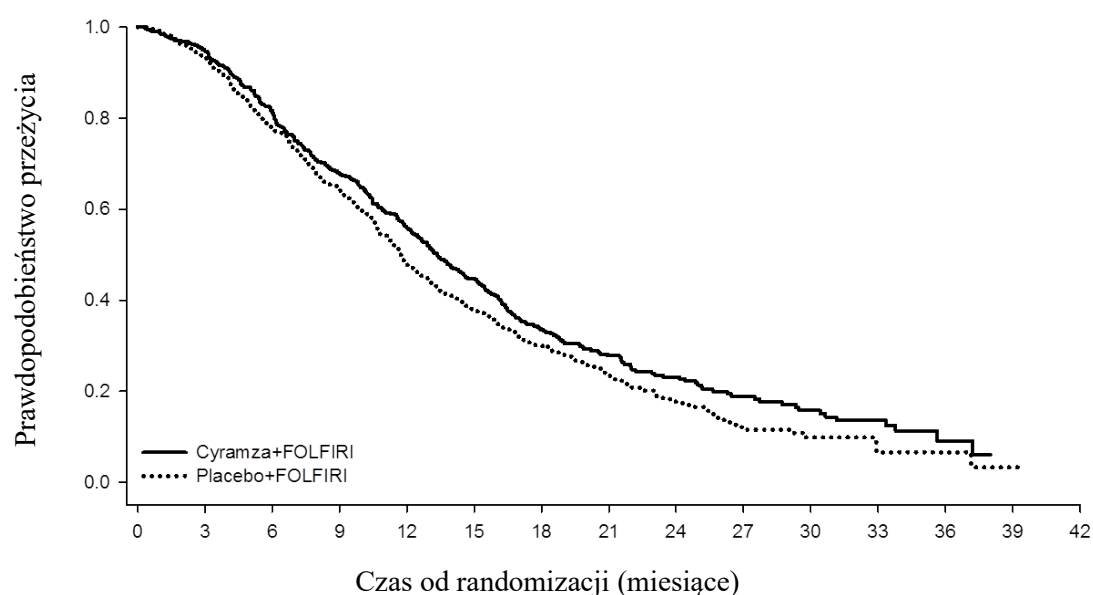
ze schematem FOLFIRI. Ryzyko względne (HR) wyniosło $<1,0$ w 32 spośród 33 wstępnie określonych podgrup w analizie OS. Jedna podgrupa, w której ryzyko względne wyniosło >1 , obejmowała pacjentów, u których do progresji choroby doszło przed upływem 3 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia pierwszej linii bewacyzumabem (HR 1,02 [95% CI: 0,68- 1,55]). Tę podgrupę można uznać za grupę osób z chorobą o agresywnym przebiegu, stosunkowo oporną na leczenie pierwszej linii. W obu grupach leczonych mediana OS u pacjentów, u których wystąpiła neutropenia była dłuższa, wobec tych pacjentów, u których neutropenia nie wystąpiła. Mediana OS u pacjentów, u których wystąpiła neutropenia jakiegokolwiek stopnia była większa w grupie pacjentów otrzymujących ramucyrumab (16,1 miesiące) wobec grupy pacjentów leczonej z udziałem placebo (12,6 miesiące). Mediana OS u pacjentów, u których nie wystąpiła neutropenia wyniosła 10,7 miesięcy w obydwu grupach badanych.

Tabela 11: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności – grupa pacjentów ITT

	Cyramza w skojarzeniu z FOLFIRI N=536	Placebo łącznie z FOLFIRI N=536
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana (95% CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,022	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące		
Mediana (95% CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	$<0,001$	

Skróty: CI (confidence interval) = przedział ufności

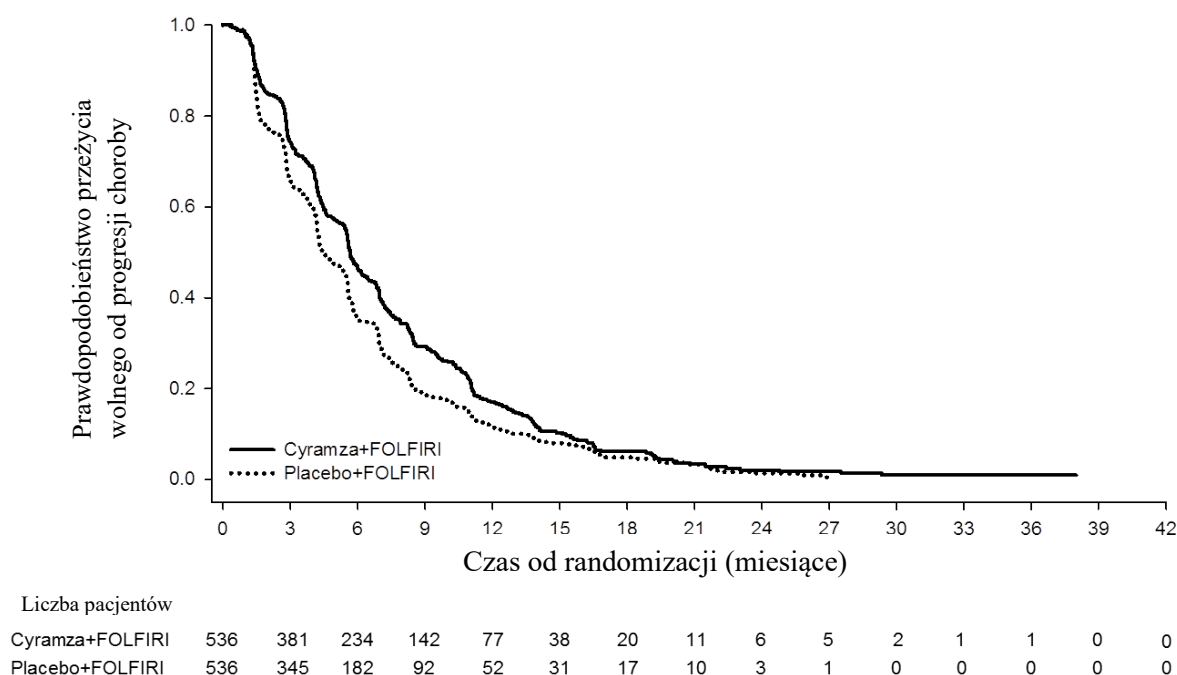
Rycina 4: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej produkt Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie ze schematem FOLFIRI, w badaniu RAISE



Liczba pacjentów

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

Rycina 5: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku stosowania produktu Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie ze schematem FOLFIRI, w badaniu RAISE



Wartość ORR była zbliżona w obydwu grupach leczonych (13,4% wobec 12,5%, odpowiednio w grupie otrzymującej ramucyrumab w skojarzeniu z FOLFIRI wobec grupy otrzymującej z placebo z FOLFIRI). Wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby) był liczbowo wyższy u pacjentów leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wobec pacjentów stosujących placebo w połączeniu ze schematem FOLFIRI (odpowiednio 74,1% wobec 68,8%). W zakresie oceny jakości życia na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, pacjenci leczeni ramucyrumabem w połączeniu ze schematem FOLFIRI zgłosili w większości skal przemijające pogorszenie jakości życia (QoL) w porównaniu do pacjentów stosujących placebo w połączeniu ze schematem FOLFIRI. Po pierwszym miesiącu leczenia odnotowano kilka różnic między grupami leczonymi.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

RELAY

Badanie RELAY było ogólnosiłowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy III oceniającym stosowanie produktu leczniczego Cyramza łącznie z erlotynibem w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z erlotynibem, w którym randomizowano (1:1) 449 nieleczonych wcześniej pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stwierdzonymi w momencie przystąpienia do badania mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w postaci delecji w eksonie 19 lub substytucji L858R w eksonie 21. Do badania kwalifikowali się pacjenci z wynikiem oceny wydolności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z przerzutami w OUN lub z potwierdzonymi mutacjami T790M w genie EGFR w momencie włączenia do badania. Z udziału w badaniu wykluczono także pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka krwawienia i incydentów sercowo-naczyniowych, w tym osoby, u których wystąpił jakikolwiek tętniczy incydent zakrzepowy w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

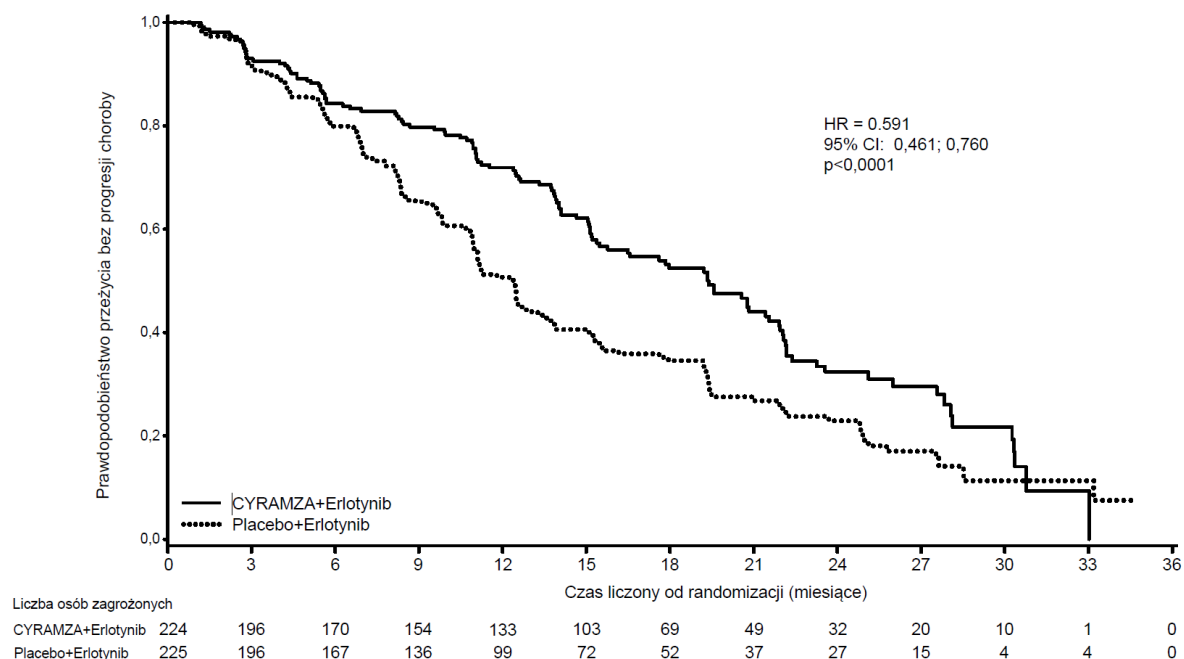
Charakterystyka wyjściowa i dane demograficzne były zrównoważone w ramionach badania. 77% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej, a 22% osoby rasy białej. U pacjentów leczonych produktem Cyramza podawanym łącznie z erlotynibem nastąpiło statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo łącznie z erlotynibem (Tabela 12). Wyniki były spójne we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupie osób z delecjami w eksonie 19 i substytucją w eksonie 21 (L858R), w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek i rasę (HR u osób rasy białej: 0,618; HR u osób rasy żółtej: 0,638), w podgrupie osób palących i w podgrupie osób, które nigdy nie paliły. W czasie przeprowadzania pierwotnej analizy PFS dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia były niekompletne (kompletność 17,6%). Wyniki oceny skuteczności w badaniu RELAY przedstawiono w tabeli 12 i na rycinie 6.

Tabela 12: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności w badaniu RELAY – grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Cyramza łącznie z erlotynibem N=224	Placebo łącznie z erlotynibem N=225
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Liczba zdarzeń (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana [miesiące] (95% CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (odpowieź całkowita + odpowiedź częściowa)		
Wskaźnik procentowy (95% CI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Czas odpowiedzi	N = 171	N = 168
Liczba zdarzeń (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana [miesiące] (95% CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Wartość p w teście log-rank bez stratyfikacji	0,0003	

Objaśnienie skrótów: CI (confidence interval) = przedział ufności, NR (not reached) = nie osiągnięto, CR (complete response) = odpowiedź całkowita, PR (partial response) = odpowiedź częściowa. Punkty końcowe były chronione pod względem poziomu istotności alfa (ang. alpha-protected).

Rycina 6: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby w przypadku stosowania produktu Cyramza łącznie z erlotynibem w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z erlotynibem w badaniu RELAY



Końcowa analiza OS, dla której badanie nie miało mocy statystycznej, przeprowadzono przy 297 zdarzeniach (kompletność 66,1%). Współczynnik ryzyka (HR) dla czasu przeżycia całkowitego względem czynnika stratyfikacyjnego wynosił 0,98 [95% CI 0,78 – 1,24, p = 0,864], a mediana OS wynosiła 51,1 miesiąca [95% CI 44,85 57,26] dla produktu Cyramza w skojarzeniu z erlotynibem w porównaniu z 46,0 miesiącami [95% CI 43,56 53,03] dla placebo w skojarzeniu z erlotynibem.

REVEL

REVEL, badanie z losowym doбором chorych i podwójnie ślepą próbą, oceniające stosowanie produktu Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do placebo łącznie z docetakselem, przeprowadzono z udziałem 1253 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie histologicznym raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu jednej linii leczenia opartej na pochodnej platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS). Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Cyramza w skojarzeniu z docetakselem (n=628) lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z docetakselem (n=625). Czynniki stratyfikacyjnymi podczas randomizacji były region geograficzny, płeć, stosowanie wcześniejszego leczenia podtrzymującego oraz stan sprawności w skali ECOG. Produkt Cyramza w dawce 10 mg/kg lub placebo oraz docetaksel w dawce 75 mg/m² podawano we wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu trwającego 21 dni. W ośrodkach zlokalizowanych w Azji Wschodniej docetaksel podawano w niższej dawce, wynoszącej 60 mg/m² raz na 21 dni. Z udziału w badaniu wykluczono osoby, u których niedawno stwierdzono poważne krwawienie pooperacyjne, krwawienie z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego; osoby z objawami krwawienia do OUN; osoby, u których stwierdzono naciekanie przez nowotwór dużych naczyń krwionośnych lub dróg oddechowych albo jamiste zmiany w obrębie guza; oraz osoby, u których w przeszłości występowały istotne krwawienia lub niekontrolowane zaburzenia zakrzepowe i skazy krwotoczne. Z badania wykluczono także pacjentów stosujących jakiegokolwiek leki przeciwzakrzepowe lub przyjmujących przewlekłe niesteroidowe leki przeciwzapalne albo inne leki przeciwplatekcyjne oraz osoby z nieleczonymi, niestabilnymi klinicznie przerzutami w mózgu/OUN. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach nieprzekraczających 325 mg/dobę było dozwolone (patrz punkt 4.4). Do badania włączono ograniczoną liczbę osób ras innych niż biała (kaukaska), zwłaszcza osób rasy czarnej (2,6%). Dlatego doświadczenia związane ze stosowaniem ramucyrumabu

w skojarzeniu z docetakselem u tych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium rozwoju, jak również u osób z zaburzeniami czynności nerek, chorobą układu sercowo-naczyniowego i otyłością, są ograniczone.

Wstępne dane demograficzne pacjentów i cechy choroby były na ogół zrównoważone w obu ramionach: mediana wieku wyniosła 62 lata; 67% pacjentów stanowili mężczyźni; 82% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, a 13% rasy żółtej; 32% pacjentów było w stanie sprawności 0 oraz 67% w stanie sprawności 1 wg. ECOG; u 73% pacjentów stwierdzono typ histologiczny raka niepłaskonabłonkowego, zaś u 26% raka płaskonabłonkowego. Najczęściej stosowane uprzednio terapie zawierały: pemetreksed (38%), gemcytabinę (25%), taksoidy (24%) i bewacyzumab (14%); 22% pacjentów otrzymało wcześniej leczenie podtrzymujące. Mediana czasu trwania leczenia docetakselem wyniosła 14,1 tygodnia w grupie leczonej ramucyrumabem i docetakselem (z medianą liczby wlewów dożylnych wynoszącą 4,0) oraz 12,0 tygodni w grupie leczonej placebo i docetakselem (z medianą liczby wlewów dożylnych wynoszącą 4,0).

Czas przeżycia całkowitego (OS) uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu u pacjentów otrzymujących produkt Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo łącznie z docetakselem (HR 0,857; 95% CI: 0,751- 0,979; $p=0,024$). Mediana czasu przeżycia wydłużyła się o 1,4 miesiąca na korzyść leczenia produktem Cyramza w skojarzeniu z docetakselem i wyniosła 10,5 miesiąca w grupie leczonej produktem Cyramza w skojarzeniu z docetakselem oraz 9,1 miesiąca w grupie leczonej placebo łącznie z docetakselem. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu u pacjentów otrzymujących produkt Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo łącznie z docetakselem (HR 0,762; 95% CI: 0,677- 0,859; $p=0,001$). Mediana PFS uległa wydłużeniu o 1,5 miesiąca na korzyść leczenia produktem Cyramza w skojarzeniu z docetakselem i wyniosła 4,5 miesiąca w grupie leczonej produktem Cyramza w skojarzeniu z docetakselem oraz 3 miesiące w grupie leczonej placebo łącznie z docetakselem. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) uległ istotnemu statystycznie zwiększeniu u pacjentów otrzymujących produkt Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo łącznie z docetakselem (22,9% wobec 13,6%, $p<0,001$). W podstawowej analizie jakości życia (QoL) wykazano, iż czas do pogorszenia w zakresie wszystkich parametrów oceny na podstawie kwestionariusza LCSS- Skali Oceny Objawów Raka Płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) w obu grupach leczonych był zbliżony.

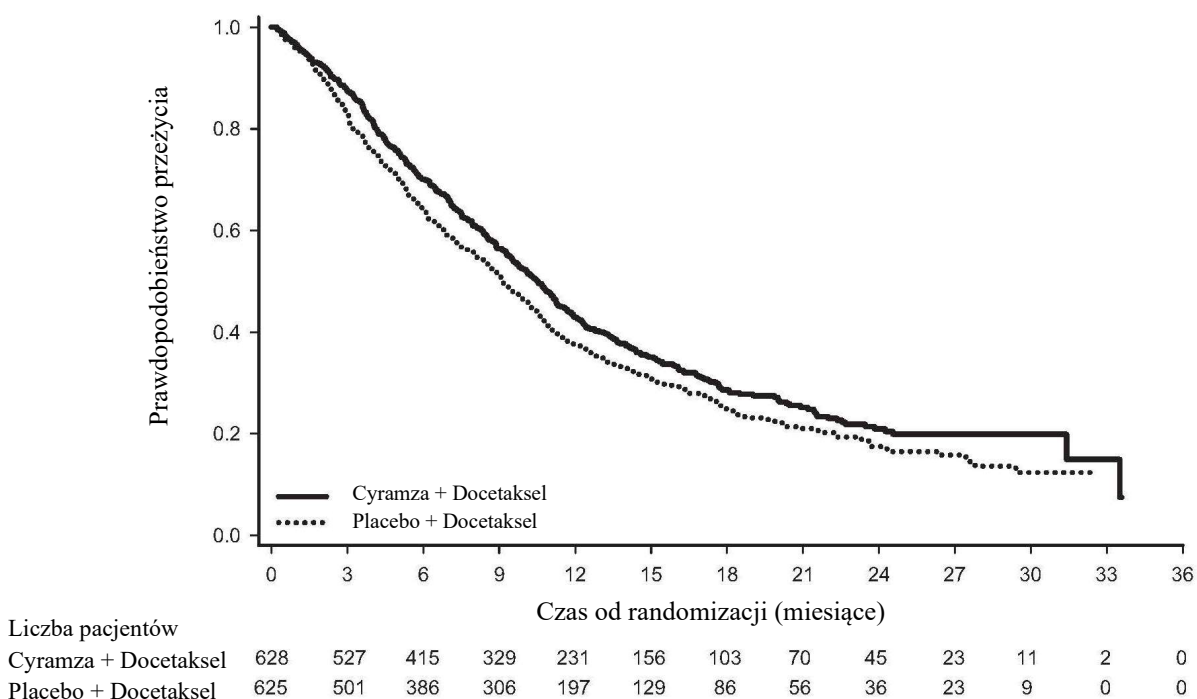
Odnotowano spójną poprawę w zakresie PFS i OS w ważnych podgrupach (ramucyrumab w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z placebo łącznie z docetakselem). Stwierdzono następujące wyniki w zakresie OS: typ histologiczny niepłaskonabłonkowy (HR 0,83; 95% CI: 0,71- 0,97; mediana OS [mOS]: 11,1 wobec 9,7 miesiąca) i typ histologiczny płaskonabłonkowy (HR 0,88; 95% CI: 0,69- 1,13; mOS: 9,5 wobec 8,2 miesiąca); pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie podtrzymujące (HR 0,69; 95% CI: 0,51- 0,93; mOS: 14,4 wobec 10,4 miesiąca); czas od rozpoczęcia wcześniejszego leczenia wynoszący <9 miesięcy (HR 0,75; 95% CI: 0,64- 0,88; mOS: 9,3 wobec 7,0 miesięcy); pacjenci w wieku <65 lat (HR 0,74; 95% CI: 0,62- 0,87; mOS: 11,3 wobec 8,9 miesiąca). Obserwowano tendencję do mniejszej skuteczności działania wraz z coraz starszym wiekiem u pacjentów otrzymujących ramucyrumab i docetaksel w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium rozwoju, u których wykazano progresję choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1). Nie odnotowano żadnych różnic w zakresie skuteczności pomiędzy grupą badaną i kontrolną w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat (HR dla OS 1,10; 95% CI: 0,89- 1,36; mediana OS [mOS]: 9,2 wobec 9,3 miesiąca, patrz punkt 4.4), pacjentów leczonych wcześniej taksoidami (HR 0,81; 95% CI: 0,62- 1,07; mOS 10,8 wobec 10,4 miesiąca) oraz osób, w przypadku których od daty rozpoczęcia wcześniejszego leczenia upłynęło ≥ 9 miesięcy (HR 0,95; 95% CI: od 0,75 do 1,2; mOS: 13,7 wobec 13,3 miesiąca). Wyniki oceny skuteczności podano w Tabeli 13.

Tabela 13: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności – grupa pacjentów ITT

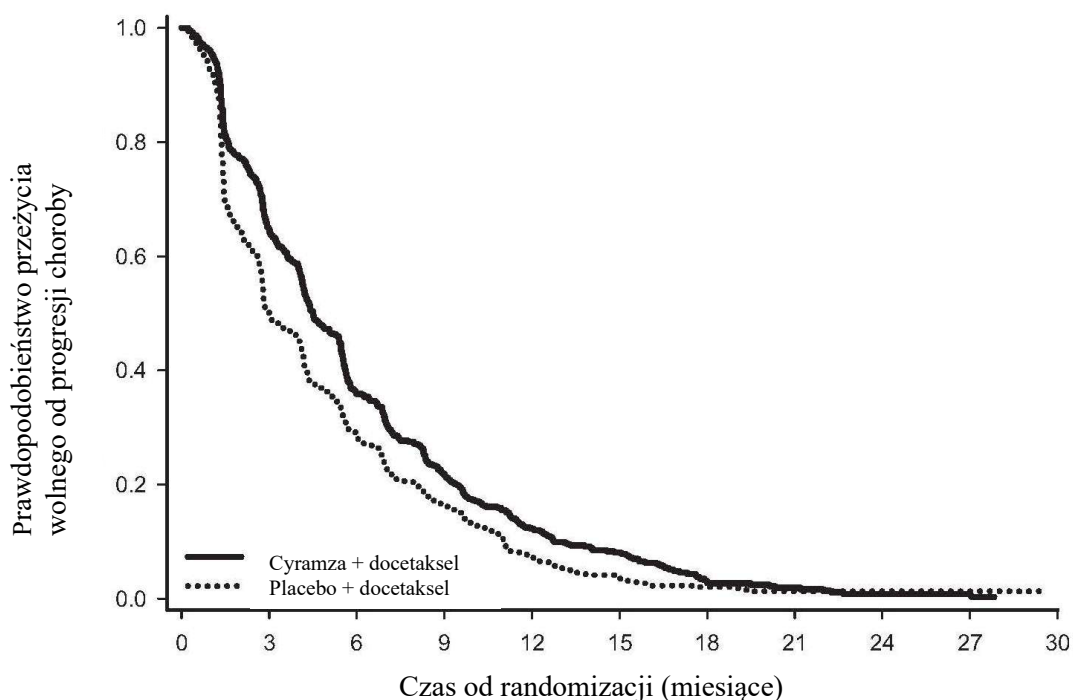
	Cyramza w skojarzeniu z docetakselem N=628	Placebo łącznie z docetakselem N=625
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana – miesiące (95% CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,024	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące		
Mediana (95% CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (CR + PR)		
Wskaźnik procentowy (95% CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Wartość p w teście CMH ze stratyfikacją	<0,001	

Skróty: CI (confidence interval) = przedział ufności, CR (complete response) = odpowiedź całkowita, PR (partial response) = odpowiedź częściowa, CMH = test Cochran-Mantel-Haenszela

Rycina 7: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w przypadku stosowania produktu Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z docetakselem w badaniu REVEL



Rycina 8: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku stosowania produktu Cyramza łącznie z docetakselem w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z docetakselem w badaniu REVEL



Liczba pacjentów											
Cyramza + Docetaksel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo + Docetaksel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Rak wątrobowokomórkowy

REACH-2

Badanie REACH-2 było ogólnoświatowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dotyczącym stosowania produktu Cyramza łącznie z najlepszym leczeniem objawowym w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z najlepszym leczeniem objawowym, w którym randomizowano (2:1) 292 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i ze stężeniem AFP wynoszącym ≥ 400 ng/ml w chwili przystąpienia do badania. U pacjentów włączonych do badania wykazano progresję choroby w trakcie leczenia sorafenibem lub po jego zakończeniu albo nietolerancję sorafenibu. Do badania kwalifikowali się pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby stopnia A według klasyfikacji Child Pugh (<7 punktów), klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i wynikiem oceny stanu sprawności wynoszącym 0 lub 1 w skali ECOG. Ponadto, u pacjentów stwierdzono raka wątroby w stopniu zaawansowania B według klasyfikacji Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), który nie kwalifikował się już do definitywnej terapii lokoregionalnej, albo nowotwór w stopniu zaawansowania C według klasyfikacji BCLC. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów, u których stwierdzono przerzuty w mózgu, nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, nieskompensowany ucisk rdzenia kręgowego, encefalopatię wątrobową obecnie lub w przeszłości albo znaczące klinicznie wodobrzusze, poważne krwawienie z żyłaków przełyku w okresie 3 miesięcy przed leczeniem lub żyłaki żołądka albo przełyku obciążone wysokim ryzykiem krwawienia. Pierwszorzędnym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia. Progową wartość podwyższenia stężenia AFP stanowiącą wymagane kryterium włączenia do badania REACH-2 ustalono w oparciu o wyniki oceny czasu przeżycia w określonej wcześniej podgrupie, wyniki analizy eksploracyjnej danych z badania REACH, ukończonego wcześniej, wspierającego badania klinicznego fazy III prowadzonego z udziałem 565 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym randomizowanych (1:1) do grupy leczenia produktem Cyramza stosowanym łącznie z najlepszą terapią objawową lub do grupy leczenia placebo stosowanym łącznie z najlepszą terapią objawową, u

których nastąpiła progresja choroby w trakcie wcześniejszego leczenia sorafenibem lub po jego zakończeniu.

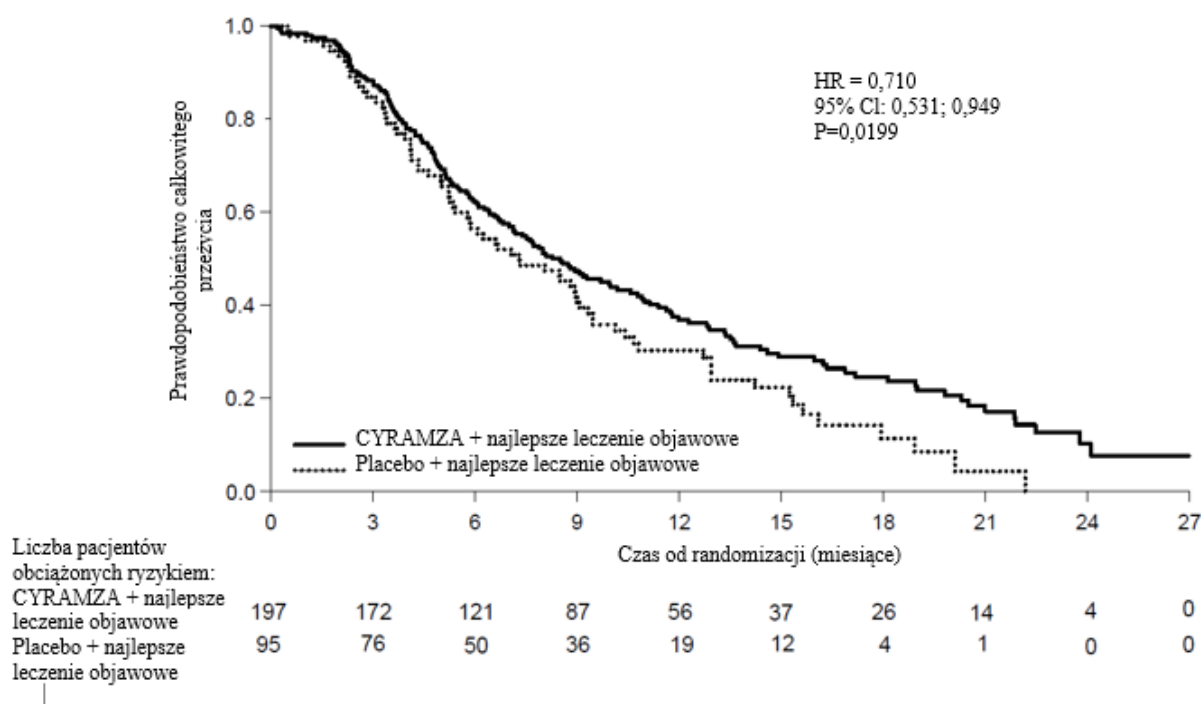
Wyjściowe cechy demograficzne pacjentów i cechy choroby w badaniu REACH-2 były na ogół zrównoważone we wszystkich grupach leczenia, z wyjątkiem stężenia AFP, które było mniejsze w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych produktem Cyramza wykazano statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia wobec otrzymujących placebo (Tabela 14). Główny wynik oceny skuteczności w badaniu REACH-2 potwierdził statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby w grupie leczonej produktem Cyramza w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Względny efekt terapeutyczny (oceniany na podstawie wskaźnika HR) produktu Cyramza w porównaniu z placebo był na ogół jednolity we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach wyodrębnionych według wieku, rasy, etiologii choroby i powodu rezygnacji z przyjmowania sorafenibu (progresja choroby albo nietolerancja). Zaobserwowano istotne powiązanie między skutecznością a poziomem ekspozycji na ramucyrumab w badaniu REACH-2 (patrz punkt 5.2). Wyniki oceny skuteczności z badania REACH-2 przedstawiono w tabeli 14 i na rycinie 9.

Tabela 14: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności w badaniu REACH-2 – grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Cyramza N=197	Placebo N=95
Całkowity czas przeżycia, miesiące		
Mediana (95% CI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,0199	
Czas przeżycia bez progresji choroby, miesiące		
Mediana (95% CI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (CR + PR)		
ORR, % (95% CI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
Wartość p	0,1697	

Objaśnienie skrótów: CI (confidence interval) = przedział ufności, CR (complete response) = odpowiedź całkowita, ORR (objective response rate) = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie i PR (partial response) = odpowiedź częściowa

Rycina 9: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu ze stosowaniem placebo w badaniu REACH-2



Pacjenci, w stanie sprawności ≥ 2 w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Z badań głównych we wszystkich wskazaniach wykluczono pacjentów w stanie sprawności ≥ 2 w skali ECOG, dlatego nie wiadomo, jaka jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cyramza w tej grupie pacjentów.

Immunogenność

U pacjentów uczestniczących w dwóch badaniach III fazy, RAINBOW i REGARD, w wielu punktach czasowych określano miano przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. anti-drug antibodies, ADA). Zbadano próbki pobrane od 956 pacjentów: 527 leczonych ramucyrumabem i 429 leczonych produktem kontrolnym. Przeciwciała przeciwko lekowi wykryto u jedenastu (2,2%) pacjentów leczonych ramucyrumabem i u dwóch (0,5%) pacjentów leczonych produktem kontrolnym.

U żadnego pacjenta z obecnymi przeciwciałami przeciwko lekowi nie wystąpiła reakcja na wlew.

U żadnego pacjenta nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko ramucyrumabowi. Ilość dostępnych danych nie jest wystarczająca do oceny wpływu przeciwciał przeciwko lekowi na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania ramucyrumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cyramza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu gruczolaka żołądka, gruczolaka okrężnicy i odbytnicy, raka płuca oraz raka wątroby (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo i farmakokinetykę (PK) ramucyrumabu w monoterapii oceniano w I4T-MC-JVDA, wielośrodkowym, otwartym badaniu I fazy z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 1 roku do 21 lat w celu określenia zalecanej dawki II fazy (ang. RP2D - *recommended phase 2 dose*). Badanie składało się z 2 części. W części A ramucyrumab podawano w dawce 8 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie 23 pacjentom z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami nie OUN. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. RP2D została ustalona na 12 mg/kg mc. przy podawaniu co 2 tygodnie. W części B ramucyrumab podawano

w RP2D 6 pacjentom z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami OUN w celu oceny tolerancji w tej populacji. Nie zaobserwowano odpowiedzi guza ani w części A, ani w B.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ramucyrumabu podawanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem i winorelbina w porównaniu ze stosowaniem tylko cyklofosfamidu i winorelbiny oceniano w badaniu J1S-MCJV01 (JV01), czyli randomizowanym, wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu fazy 2 prowadzonym z udziałem 30 pacjentów pediatrycznych oraz młodych dorosłych w wieku od 36 miesięcy do 29 lat z nawrotowym, nawracającym lub opornym na leczenie desmoplastycznym guzem drobnookrągłokomórkowym (ang. desmoplastic small round cell tumour, DSRCT). Randomizację (2:1) przeprowadzono ze stratyfikacją według stopnia zaawansowania choroby w momencie nawrotu (nowotwór w stadium przerzutów lub miejscowo zaawansowany). Produkt JV01 nie spełnił wstępnie określonego kryterium powodzenia badania, które wymagało 99% prawdopodobieństwa *a posteriori* przewagi pod względem skuteczności (HR<1), aby możliwe było ogłoszenie powodzenia interwencji. W analizie końcowej, przeprowadzonej w oparciu o analizę częstościową, mediana PFS wyniosła 6,75 miesiąca w grupie leczonej eksperymentalnie i 1,71 miesiąca w grupie kontrolnej (HR 0,465 [80% CI: 0,261; 0,827]). W grupie leczonej eksperymentalnie stwierdzono jedną odpowiedź częściową i jedną odpowiedź całkowitą. W grupie kontrolnej odnotowano jedną odpowiedź częściową i żadnej odpowiedzi całkowitej. Ze względu na ograniczoną liczebność grupy w tym badaniu nie można uznać, że korzyści ze stosowania produktu przewyższają ryzyko.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ramucyrumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i docetakselem w porównaniu z terapią gemcytabiną i docetakselem oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym, globalnym badaniu 2 fazy J1S-MC-JV02 (JV02), z udziałem 23 dzieci i młodzieży oraz młodych osób dorosłych w wieku od 36 miesięcy do 29 lat z nawrotowym, nawracającym lub postępującym mięsakiem maziówkowym (SS). Randomizację (2:1) stratyfikowano według stopnia zaawansowania w momencie nawrotu choroby (choroba z przerzutami w porównaniu z miejscowo zaawansowaną). Badanie zostało przerwane bez formalnej oceny pierwszorzędnego punktu końcowego PFS, ponieważ w tymczasowej analizie daremności JV02 nie spełniło wstępnie ustalonego 60% poziomu ufności w zakresie wyższości leczenia (PFS HR mniejszy niż 1 dla SS). Stwierdzono jedną częściową odpowiedź i brak całkowitej odpowiedzi w grupie eksperymentalnej. Nie zaobserwowano żadnych odpowiedzi, całkowitych ani częściowych, w grupie kontrolnej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po zastosowaniu leku według schematu dawkowania 8 mg/kg raz na dwa tygodnie, średnie geometryczne miana ramucyrumabu C_{min} w surowicy pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka przed podaniem czwartej i siódmej dawki ramucyrumabu w monoterapii wyniosły odpowiednio 49,5 µg/ml (zakres: 6,3-228 µg/ml) i 74,4 µg/ml (zakres: 13,8-234 µg/ml). Średnia geometryczna wartości C_{min} ramucyrumabu w surowicy u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym przed podaniem drugiej, czwartej i siódmej dawki wynosiła odpowiednio 23,5 µg/ml (przedział 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (przedział 4,2-137 µg/ml) i 60,2 µg/ml (przedział 18,3-123 µg/ml).

W przypadku stosowania ramucyrumabu według schematu dawkowania 8 mg/kg raz na 2 tygodnie łącznie ze schematem FOLFIRI, średnie geometryczne miana wartości C_{min} ramucyrumabu w osoczu pacjentów z mCRC wyniosły 46,3 µg/ml (zakres: 7,7-119 µg/ml) i 65,1 µg/ml (zakres: 14,5-205 µg/ml) odpowiednio przed podaniem trzeciej i piątej dawki.

W przypadku stosowania ramucyrumabu według schematu dawkowania 10 mg/kg raz na 3 tygodnie łącznie z docetakselem, średnie geometryczne miana wartości C_{min} ramucyrumabu w osoczu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wyniosły 28,3 µg/ml (zakres: 2,5-108 µg/ml) i 38,4 µg/ml (zakres: 3,1-128 µg/ml) odpowiednio przed podaniem trzeciej i piątej dawki.

Po zastosowaniu ramucyrumabu według schematu dawkowania 10 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnie geometryczne wartości C_{min} ramucyrumabu w surowicy pobranej od pacjentów z NDRP

wyniosły 68,5 µg/ml (zakres: 20,3-142 µg/ml) i 85,7 µg/ml (zakres: 36,0-197 µg/ml) odpowiednio przed podaniem czwartej i siódmej dawki ramucyrumabu stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Cyramza podawany jest we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych dróg podania.

Dystrybucja

Na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (PopPK) ustalono, że średnia (% współczynnik zmienności [CV%]) objętość dystrybucji ramucyrumabu w stanie stacjonarnym wynosi 5,4 l (15%).

Metabolizm

Nie badano metabolizmu ramucyrumabu. Przeciwciała usuwane są z organizmu głównie w wyniku przemian katabolicznych.

Eliminacja

Na podstawie danych PopPK ustalono, że średnia wartość (CV%) klirensu ramucyrumabu wynosi 0,015 l na godzinę (30%), a średni okres półtrwania wynosi 14 dni (20%).

Zależność od dawki i czasu

W farmakokinetyce ramucyrumabu nie wykazano wyraźnego odchylenia od zasady proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 6 mg/kg do 20 mg/kg. W przypadku dawkowania ramucyrumabu raz na 2 tygodnie odnotowano współczynnik akumulacji wynoszący 1,5. Na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu PopPK ustalono, że stan stacjonarny powinien być osiągnięty przed podaniem szóstej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie danych PopPK ustalono, że poziom ekspozycji na ramucyrumab nie różni się u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę ramucyrumabu. Na podstawie danych PopPK ustalono, że poziom ekspozycji na ramucyrumab był podobny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 60 do < 90 ml/min.), umiarkowanym (CrCl ≥ 30 do < 60 ml/min.) lub ciężkim (CrCl 15-29 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥ 90 ml/min.).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę ramucyrumabu. Na podstawie danych PopPK ustalono, że poziom ekspozycji na ramucyrumab u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,0$ - $1,5$ -krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN) oraz dowolna wartość AST lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,0$ GGN i AST $> 3 \times$ GGN) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do $3,0$ GGN i dowolna wartość AST) był podobny, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i poziom

AST $\leq$ GGN). Nie badano ramucyrumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3,0$ GGN i dowolna wartość AST).

Dzieci i młodzież

Średnie stężenie maksymalne wynosiło odpowiednio 165 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 8 mg/kg mc. (badanie JVDA), 231 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 9 mg/kg mc. (badanie JV02), 238 $\mu\text{g/ml}$ (CV%=35) po podaniu dawki 12 mg/kg mc. (badanie JV01) i 285 $\mu\text{g/ml}$ (CV%=26) po podaniu dawki 12 mg/kg mc. (badanie JVDA). Wartość C_{trough} wyniosła 41,6 (CV%=57) oraz 48,3 $\mu\text{g/ml}$ (CV%=41) w dniu 15. cyklu 1 (n=19) odpowiednio w badaniu JV01 i w badaniu JVDA. Ekspozycja na ramucyrumab u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (dzieci >12 miesięcy i <21 lat) z opornymi na leczenie guzami litymi, w tym guzami OUN, po podaniu pojedynczej dawki lub dawek wielokrotnych 8 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. była podobna do ekspozycji uzyskanej u dorosłych pacjentów. Ponadto ekspozycja na ramucyrumab po dawce 12 mg/kg mc. była podobna w przedziale wiekowym od >12 miesięcy do <21 lat.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie danych PopPK ustalono, że wymienione niżej współzmiennie nie mają żadnego wpływu na rozmieszczenie ramucyrumabu w organizmie: wiek, płeć, rasa, stężenie albumin. Te i inne badane czynniki miały mniejszy niż 20-procentowy wpływ na dystrybucję ramucyrumabu. Masę ciała uważa się za istotną współzmienną farmakokinetyki ramucyrumabu potwierdzającą zasadność wyliczania dawki na podstawie masy ciała.

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie

Skuteczność

Wyniki analizy związku ekspozycji z odpowiedzią na leczenie wskazują na to, że skuteczność korelowała z poziomem ekspozycji na ramucyrumab w głównych badaniach. Skuteczność oceniana na podstawie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego wiązała się ze wzrastającym poziomem ekspozycji na ramucyrumab w wyniku podawania leku w dawce wynoszącej 8 mg/kg podawanej co 2 tygodnie oraz w dawce wynoszącej 10 mg/kg podawanej co 3 tygodnie. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby również wiązało się ze wzrastającym poziomem ekspozycji na ramucyrumab w zaawansowanym raku żołądka, niedrobnokomórkowym raku płuca przy progresji choroby po chemioterapii pochodnymi platyny oraz raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.

W badaniu REACH-2 dotyczącym raka wątrobowokomórkowego odnotowano istotne powiązanie skuteczności z poziomem ekspozycji na ramucyrumab, które wykazało, że tylko pacjenci, u których ekspozycja była powyżej mediany doświadczyli wydłużenia całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z placebo, a ta zależność skuteczności od ekspozycji pozostała po próbach dostosowania do innych czynników prognostycznych. Wpływ leczenia na PFS obserwowano przy każdym poziomie ekspozycji uzyskanym w przypadku podawania ramucyrumabu w dawce 8 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Nie stwierdzono takiego związku w badaniu RELAY w przypadku stosowania ramucyrumabu w dawce 10 mg/kg łącznie z erlotynibem raz na dwa tygodnie u pacjentów z NDRP.

Bezpieczeństwo

W badaniu RAINBOW częstość występowania nadciśnienia, neutropenii i leukopenii stopnia ≥ 3 . zwiększała się w miarę wzrostu poziomu ekspozycji na ramucyrumab.

W badaniu RAISE częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 . zwiększała się w miarę wzrostu poziomu ekspozycji na ramucyrumab.

W badaniu RELAY nie wykazano zależności bezpieczeństwa od ekspozycji w przypadku wybranych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, w tym nadciśnienia stopnia ≥ 3 , biegunki, białkomoczu i trądzikopodobnego zapalenia skóry.

W badaniu REVEL częstość występowania gorączki neutropenicznej i nadciśnienia stopnia ≥ 3 zwiększała się w miarę wzrostu poziomu ekspozycji na ramucyrumab.

W zbiorczych danych z badań REACH-2 i REACH (pacjenci, u których stężenie alfa fetoproteiny wynosiło ≥ 400 ng/ml) częstość występowania nadciśnienia stopnia ≥ 3 była tym większa, im wyższy był poziom ekspozycji na ramucyrumab.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących oceny potencjału rakotwórczego ani genotoksyczności ramucyrumabu.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp należących do gatunku makaków (*Cynomolgus*) narządami docelowymi były nerki (kłębuszkowe zapalenie nerek), kości (pogrubienie i nieprawidłowe kostnienie śródchrzęstne nasadowej płytki wzrostu) i żeńskie narządy rozrodcze (zmniejszenie masy jajników i macicy). W kilku narządach obserwowano minimalnego stopnia zmiany zapalne i (lub) nacieki z komórek jednojądrzastych.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu ramucyrumabu na reprodukcję, jednak w modelach zwierzęcych wykazano powiązanie angiogenezy, VEGF i VEGFR-2 z ważnymi aspektami rozrodczości osobników płci żeńskiej, rozwojem zarodka i płodu oraz rozwojem po urodzeniu. Mechanizm działania ramucyrumabu wskazuje na to, że u zwierząt ramucyrumab będzie prawdopodobnie hamował proces angiogenezy i spowoduje działania niepożądane wpływające na płodność (owulację), rozwój łożyska, rozwój płodu i rozwój potomstwa po urodzeniu.

W modelu obejmującym przecięcie całej grubości powłok wykazano, że ramucyrumab w pojedynczej dawce nie upośledza procesu gojenia się ran u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Monochlorowodorek histydyny
Sodu chlorek
Glicyna (E 640)
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Cyramza nie należy podawać z roztworami dekstranu ani z nimi mieszać. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata.

Po rozcieńczeniu

Roztwory produktu Cyramza gotowe do podania we wlewie, przygotowane zgodnie ze wskazówkami, nie zawierają żadnych konserwantów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Wykazano, że produkt Cyramza rozcieńczony w 0,9% (9 mg/ml) roztworze sodu chlorku do wstrzykiwań zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Zwykle produkt powinien być przechowywany nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że został rozcieńczony w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml roztworu w fiołce (ze szkła typu I) z korkiem z kauczuku chlorobutyłowego, aluminiowym kapslem i wieczkiem z polipropylenu.

50 ml roztworu w fiołce (ze szkła typu I) z korkiem z kauczuku chlorobutyłowego, aluminiowym kapslem i wieczkiem z polipropylenu.

Opakowanie zawierające 1 fiołkę o pojemności 10 ml.

Opakowanie zawierające 2 fiołki o pojemności 10 ml.

Opakowanie zawierające 1 fiołkę o pojemności 50 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy wstrząsać fiołką.

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość roztworu.

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed rozcieńczeniem zawartość fiołki należy sprawdzić pod kątem obecności zanieczyszczeń stałych i zmiany zabarwienia (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy jasnożółtej i wolny od widocznych zanieczyszczeń stałych). W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych lub zmiany barwy roztworu fiołkę należy wyrzucić.

Należy obliczyć dawkę i objętość koncentratu ramucyrumabu konieczną do przygotowania roztworu do infuzji. Fiołki zawierają po 100 mg lub 500 mg roztworu ramucyrumabu o stężeniu wynoszącym

10 mg/ml. Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Użycie fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Opierając się na wyliczonej objętości ramucyrumabu, należy z fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml usunąć odpowiednią objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną objętość ramucyrumabu do pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Całkowita końcowa objętość roztworu w pojemniku powinna wynieść 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. Nie wolno zamrażać roztworu do infuzji ani wstrząsać nim. Nie wolno rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi produktami leczniczymi lub elektrolitami.

Użycie pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną objętość ramucyrumabu do pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Do pojemnika należy następnie dodać wystarczającą ilość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań tak, by całkowita objętość roztworu wyniosła 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. Nie wolno zamrażać roztworu do infuzji ani wstrząsać nim. Nie wolno rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi produktami leczniczymi lub elektrolitami.

Przed podaniem, produkty lecznicze przeznaczone do podania drogą pozajelitową należy obejrzyć i sprawdzić, czy nie zawierają zanieczyszczeń stałych. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych, roztwór do infuzji należy wyrzucić.

Wszelkie pozostałe w fiolce resztki ramucyrumabu należy wyrzucić, ponieważ produkt nie zawiera żadnych konserwantów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Produkt należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Należy używać oddzielnej linii infuzyjnej z filtrem 0,22 µm przepuszczającym cząsteczki białka. Po zakończeniu infuzji linię należy przepłukać 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 września 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNIN ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
STANY ZJEDNOCZONE

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irlandia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madryt
Hiszpania

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE – fiolka 10 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ramucyrumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden mililitr koncentratu zawiera 10 mg ramucyrumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny monochlorowodorek, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje dostępne są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/10 ml

1 fiolka

2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Tylko do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/957/001 - 1 fiołka 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 fiołki po 10 ml.

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI - fiolka 10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cyramza 10 mg/ml koncentrat jałowy
ramucyrumab
Podanie iv. po rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/10 ml

6. INNE

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE – fiolka 50 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ramucyrumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden mililitr koncentratu zawiera 10 mg ramucyrumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny monochlorowodorek, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje dostępne są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

500 mg/50 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Tylko do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/957/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI - fiolka 50 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cyramza 10 mg/ml koncentrat jałowy
ramucyrumab
Podanie iv. po rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg/50 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Cyramza 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ramucyrumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki zanim ten lek podany zostanie pacjentowi, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cyramza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne zanim lek Cyramza zostanie podany
3. Jak lek Cyramza jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cyramza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cyramza i w jakim celu się go stosuje

Cyramza jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną ramucyrumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. Jest to wyspecjalizowane białko, które potrafi rozpoznać i łączyć się z innymi białkami obecnymi w naczyniach krwionośnych, nazywanymi „receptorami VEGF2”. Receptory te są potrzebne do rozwoju nowych naczyń krwionośnych. Nowotwór potrzebuje nowych naczyń krwionośnych, aby móc rosnąć. Poprzez łączenie się z „receptorami VEGF2” i blokowanie ich, lek odcina dopływ krwi do komórek nowotworu.

Lek Cyramza jest stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, paklitakselem, w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych, u których wykryto progresję zmian chorobowych po wcześniejszej terapii lekami przeciwnowotworowymi.

Lek Cyramza jest stosowany w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych, u których wykryto progresję zmian chorobowych po wcześniejszej terapii lekami przeciwnowotworowymi oraz u których leczenie lekiem Cyramza w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie.

Lek Cyramza jest stosowany w leczeniu zaawansowanych nowotworów okrężnicy lub odbytnicy (odcinki jelita grubego) u osób dorosłych. Podawany jest z innymi lekami stosowanymi w ramach chemioterapii w schemacie FOLFIRI, w tym z 5-fluorouracylem, kwasem foliowym i irynotekaniem.

Produkt leczniczy Cyramza jest podawany w skojarzeniu z erlotynibem, innym lekiem przeciwnowotworowym, jako lek pierwszego wyboru u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze swoistymi zamianami (mutacjami) w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu w komórkach nowotworowych.

Lek Cyramza podawany jest w skojarzeniu z docetakselem, innym lekiem przeciwnowotworowym, w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem płuca w zaawansowanym stadium rozwoju, u których stwierdzono pogorszenie zmian chorobowych po leczeniu przeciwnowotworowym.

Lek Cyramza jest stosowany w leczeniu raka wątroby w zaawansowanym stadium lub niekwalifikującego się do resekcji chirurgicznej u dorosłych osób leczonych wcześniej innym lekiem

przeciwnowotworowym (sorafenibem), i u których stężenie pewnego białka we krwi (alfa fetoproteiny) jest podwyższone.

2. Informacje ważne zanim lek Cyramza zostanie podany

Kiedy nie podawać leku Cyramza

- jeśli pacjent ma uczulenie na ramucyrumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli wyniki badań radiologicznych wskazują na obecność jamy w nowotworze płuca lub jeśli nowotwór płuca znajduje się w pobliżu dużych naczyń krwionośnych.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cyramza należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek schorzenia powodujące zwiększenie ryzyka krwawienia. Należy również poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia lub osłabiające zdolność krzepnięcia krwi. W takich przypadkach lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi w celu oceny ryzyka krwawienia.
- jeśli u pacjenta rozpoznano raka wątroby i wcześniej występowało u niego krwawienie z żyłaków przewodu pokarmowego (przełyku) lub stwierdzono wysokie ciśnienie krwi w żyłce wrotnej odprowadzającej krew z jelit i śledziony do wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje nowotwór płuca i występowało ostatnio krwawienie z płuc (odkrztuszanie jasnoczerwonej krwi) lub jeśli pacjent regularnie przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne lub leki, które wpływają na krzepnięcie krwi.
- jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi. Lek Cyramza może zwiększyć częstość występowania przypadków wysokiego ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Cyramza lekarz upewni się, czy u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi ciśnienie jest odpowiednio kontrolowane. Podczas leczenia lekiem Cyramza lekarz będzie kontrolował ciśnienie krwi i w razie potrzeby dostosuje dawkowanie leków przeciwnadciśnieniowych. Może być konieczne wstrzymanie leczenia lekiem Cyramza do czasu opanowania wysokiego ciśnienia krwi lekami przeciwnadciśnieniowymi lub definitywne przerwanie leczenia, jeśli ciśnienie nie może być odpowiednio kontrolowane.
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- jeśli u pacjenta planowany jest zabieg operacyjny, jeśli niedawno przeprowadzono u niego operację lub jeśli rana pooperacyjna źle się goiła. Lek Cyramza może zwiększyć ryzyko wystąpienia powikłań w procesie gojenia ran. Nie należy podawać leku Cyramza przez co najmniej 4 tygodnie przed planowym zabiegiem operacyjnym. Lekarz podejmie decyzję, kiedy można wznowić leczenie. Jeśli w trakcie leczenia rany będą się źle goiły, stosowanie leku Cyramza zostanie przerwane do czasu całkowitego ich wygojenia.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby (marskość) z towarzyszącymi objawami w postaci nagromadzenia nadmiernych ilości płynu w jamie brzusznej (wodobrzusze). Lekarz powie pacjentowi, czy uważa że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Pacjentów z rakiem wątroby lekarz będzie obserwował pod kątem występowania przedmiotowych lub podmiotowych objawów splątania i (lub) dezorientacji związanych z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby i przerwie leczenie lekiem Cyramza, jeśli takie objawy wystąpią.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leku Cyramza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Cyramza lub w dowolnym momencie po jego zakończeniu wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej zdarzeń (lub w razie wątpliwości), należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

- **Zamknięcie światła tętnicy przez skrzep krwi** (tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy): Lek Cyramza może powodować powstawanie zakrzepów krwi w tętnicach. Obecność zakrzepów krwi w tętnicach może prowadzić do ciężkich powikłań, z zawałem serca lub udarem mózgu włącznie. Do objawów zawału serca można zaliczyć ból lub uczucie ciężaru w klatce piersiowej. Do objawów udaru mózgu można zaliczyć pojawiające się nagle drętwienie lub osłabienie ramion, nóg i twarzy, uczucie dezorientacji, problemy z mówieniem lub rozumieniem mowy, występujące nagle problemy z chodzeniem albo utrata równowagi lub koordynacji, bądź pojawiające się nagle zawroty głowy. W przypadku wykrycia zakrzepów krwi w naczyniach tętniczych stosowanie leku Cyramza zostanie całkowicie przerwane.
- **Przedziurawienie ściany jelita** (perforacja przewodu pokarmowego): Cyramza może zwiększyć ryzyko wystąpienia przedziurawienia ściany jelita. Do objawów perforacji zalicza się silny ból brzucha, wymioty, gorączkę i dreszcze. W przypadku przedziurawienia ściany jelita stosowanie leku Cyramza zostanie całkowicie przerwane.
- **Silne krwawienie:** Cyramza może zwiększyć ryzyko wystąpienia silnego krwawienia. Do objawów silnego krwawienia można zaliczyć: skrajne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub zmianę barwy stolca. W przypadku wystąpienia silnego krwawienia stosowanie leku Cyramza zostanie całkowicie przerwane.
- **Reakcja na wlew:** W trakcie leczenia mogą występować reakcje na wlew, ponieważ lek Cyramza podawany jest we wlewie dożylnym (kroplówce) (patrz punkt 3). Podczas podawania wlewu lekarz lub pielęgniarz będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują objawy niepożądane. Do tych objawów można zaliczyć: zwiększenia napięcia mięśni, bóle pleców, ból i (lub) ucisk w klatce piersiowej, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, problemy z oddychaniem, świszczący oddech oraz uczucie mrowienia lub drętwienia rąk albo stóp. W ciężkich przypadkach może wystąpić silna duszność spowodowana zwężeniem dróg oddechowych, przyspieszenie akcji serca i omdlenie. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, stosowanie leku Cyramza zostanie całkowicie przerwane.
- **Rzadkie, ale poważne schorzenie mózgu** zwane „zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii” lub „PRES”: lek Cyramza może zwiększyć ryzyko wystąpienia tego schorzenia mózgu. Do jego objawów można zaliczyć drgawki (napady drgawek), ból głowy, uczucie mdłości (nudności), wymioty, utratę wzroku lub zmniejszenie poziomu świadomości, z wysokim ciśnieniem krwi lub bez wzrostu ciśnienia. W przypadku wystąpienia tego schorzenia mózgu stosowanie leku Cyramza zostanie przerwane.
- **Niewydolność serca:** lek Cyramza stosowany w skojarzeniu z chemioterapią lub erlotynibem może zwiększać ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Do jej objawów można zaliczyć osłabienie i zmęczenie, obrzęk i gromadzenie się płynu w płucach, co może powodować duszność. Lekarz oceni objawy i rozważy przerwanie stosowania leku Cyramza.
- **Nieprawidłowe połączenia lub kanały wewnątrz ciała** (przetoki): Lek Cyramza może zwiększyć ryzyko powstania nieprawidłowych połączeń lub kanałów między narządami wewnętrznymi a skórą lub innymi tkankami. W przypadku powstania przetoki, stosowanie leku Cyramza zostanie całkowicie przerwane.
- **Nieprawidłowy wynik badania moczu** (białkomocz): Lek Cyramza może zwiększać ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia nieprawidłowego poziomu białka w moczu. Leczenie lekiem Cyramza może zostać tymczasowo przerwane do czasu obniżenia poziomu białka w moczu, a następnie wznowione z zastosowaniem niższej dawki lub całkowicie przerwane, jeśli poziom białka w moczu nie obniży się wystarczająco.

- **Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej** (zapalenie jamy ustnej): Produkt Cyramza stosowany w skojarzeniu z chemioterapią może powodować zwiększenie ryzyka rozwoju zapalenia jamy ustnej. Do jego objawów można zaliczyć uczucie pieczenia w jamie ustnej, owrzodzenie, obecność pęcherzy lub obrzęk błony śluzowej. Lekarz prowadzący może zalecić leczenie łagodzące te objawy.
- **Gorączka lub zakażenie:** Podczas leczenia możliwy jest wzrost temperatury ciała do 38°C lub wyższej (ze względu na możliwość zmniejszenia liczby krwinek białych poniżej wartości prawidłowych, co zdarza się bardzo często). Potencjalne objawy wzrostu temperatury to wzmożona potliwość lub inne oznaki infekcji, takie jak ból głowy, bóle kończyn albo osłabienie apetytu. Zakażenie (posocznica) może być poważne i może spowodować śmierć.
- **Osoby w podeszłym wieku z nowotworem płuca:** Lekarz dokładnie oceni najbardziej odpowiednie leczenie.

Dzieci i młodzież

Lek Cyramza nie powinien być podawany pacjentom w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak informacji dotyczących jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Cyramza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty i leków ziołowych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Należy unikać zajścia w ciążę podczas stosowania leku Cyramza i przez co najmniej 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniej dawki leku. Należy zapytać lekarza o najlepsze metody antykoncepcji.

Cyramza hamuje rozwój nowych naczyń krwionośnych, dlatego może zmniejszać prawdopodobieństwo zajścia w ciążę lub utrzymania ciąży. Może również zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. W czasie ciąży nie należy stosować tego leku. W przypadku zajścia pacjentki w ciążę podczas leczenia lekiem Cyramza, lekarz ustali, czy korzyści z leczenia matki są większe od wszelkich możliwych zagrożeń dla matki lub dla nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego i czy może zaszkodzić dziecku karmionemu piersią. Nie należy karmić piersią dziecka w czasie leczenia lekiem Cyramza i co najmniej przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Cyramza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wpływających niekorzystnie na zdolność koncentracji i czas reakcji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

Lek Cyramza zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej fiołce o pojemności 10 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera około 85 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce o pojemności 50 ml. Odpowiada to około 4% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek Cyramza zawiera polisorbát

Ten lek zawiera około 1 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce o pojemności 10 ml oraz 5 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce o pojemności 50 ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak lek Cyramza jest podawany

Ten lek przeciwnowotworowy będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dawkowanie i częstotliwość podawania

Prawidłowa ilość leku Cyramza wymagana w leczeniu określonej choroby zostanie obliczona przez lekarza lub farmaceutę w szpitalu w zależności od masy ciała pacjenta.

Dawka leku Cyramza zalecana w leczeniu raka żołądka, w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy oraz w leczeniu raka wątroby to 8 mg na kilogram masy ciała raz na 2 tygodnie.

Dawka leku Cyramza zalecana w leczeniu raka płuca to 10 mg na kilogram masy ciała raz na 2 tygodnie, gdy podawany jest w skojarzeniu z erlotynibem lub raz na 3 tygodnie, gdy podawany jest w skojarzeniu z docetakselem.

Liczba infuzji przewidzianych dla danego pacjenta będzie zależała od odpowiedzi na leczenie. Lekarz omówi to z pacjentem.

Premedykacja

Przed podaniem leku Cyramza pacjent może otrzymać inny lek zmniejszający ryzyko wystąpienia reakcji na wlew. W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji na wlew podczas leczenia lekiem Cyramza, premedykacja stosowana będzie przed wszystkimi kolejnymi wlewami.

Dostosowanie dawki

Podczas każdego wlewu dożylnego lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują objawy niepożądane.

W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji na wlew podczas leczenia, wydłużony zostanie czas podawania tego wlewu i wszystkich następnych wlewów dożylnych.

W trakcie leczenia regularnie sprawdzana będzie ilość białka w moczu. W zależności od oznaczonego stężenia białka w moczu stosowanie leku Cyramza może być czasowo wstrzymane. Po zmniejszeniu się stężenia białka w moczu do określonej wartości będzie można wznowić leczenie mniejszą dawką.

Droga i sposób podawania

Lek Cyramza jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (zwanym także koncentratem jałowym). Farmaceuta w szpitalu, pielęgniarka lub lekarz przed użyciem rozcieńczy zawartość fiolki w 0,9% (9 mg/ml) roztworze sodu chlorku. Ten lek podawany jest we wlewie (w kroplówce) w czasie około 60 minut.

Leczenie lekiem Cyramza będzie czasowo wstrzymane, jeśli:

- u pacjenta stwierdzone zostaną wysokie wartości ciśnienia krwi – do czasu opanowania ciśnienia lekami przeciwnadciśnieniowymi
- u pacjenta pojawią się powikłania w procesie gojenia ran – do czasu wygojenia rany
- planowany jest zabieg operacyjny, cztery tygodnie przed zabiegiem.

Leczenie lekiem Cyramza będzie całkowicie przerwane, jeśli:

- u pacjenta zostaną wykryte zakrzepy w naczyniach tętniczych
- u pacjenta dojdzie do przedziurawienia ściany jelita
- u pacjenta wystąpi silne krwawienie
- u pacjenta wystąpi ciężka reakcja na wlew
- u pacjenta zostaną stwierdzone wysokie wartości ciśnienia krwi i nie będzie możliwe kontrolowanie ciśnienia lekami
- stężenie białka wydalanego z moczem wzrośnie powyżej pewnej granicy lub u pacjenta dojdzie do rozwoju ciężkiej choroby nerek (zespołu nerczycowego)

- u pacjenta dojdzie do powstania nieprawidłowych połączeń lub kanałów między narządami wewnętrznymi a skórą lub innymi tkankami (przetoki)
- jeśli u pacjenta pojawi się stan splątania i (lub) dezorientacji związany z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby
- pogorszenie czynności nerek (u osób z niewydolnością wątroby).

Stosowanie leku Cyramza w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

Paklitaksel lub docetaksel również podawane są w kroplówce (wlew dożylny) w czasie około 60 minut. Gdy lek Cyramza podawany jest w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, lek Cyramza zostanie podany jako pierwszy.

Niezbędna ilość paklitakselu lub docetakselu zależy od pola powierzchni ciała pacjenta. Lekarz lub farmaceuta w szpitalu wyliczą pole powierzchni ciała pacjenta na podstawie jego wzrostu i wagi i ustalą odpowiednią dawkę leku. Zalecana dawka paklitakselu to 80 mg na metr kwadratowy (m²) pola powierzchni ciała pacjenta. Dawkę tę podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, a po tym czasie następuje tygodniowa przerwa w leczeniu.

Zalecana dawka docetakselu to 75 mg na metr kwadratowy (m²) pola powierzchni ciała pacjenta raz na 3 tygodnie. Osoby pochodzące z Azji Wschodniej mogą otrzymać mniejszą dawkę początkową wynoszącą 60 mg na metr kwadratowy (m²) pola powierzchni ciała raz na 3 tygodnie.

Przed podaniem paklitakselu we wlewie dożylnym u pacjenta wykonane będą badania krwi w celu sprawdzenia, czy liczba krwinek we krwi jest wystarczająca i czy czynność wątroby jest prawidłowa.

Więcej informacji podano w ulotce dołączonej do opakowania paklitakselu lub docetakselu.

Stosowanie leku Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI

Leki stosowane w ramach chemioterapii w schemacie FOLFIRI podawane są we wlewie dożylnym po zakończeniu wlewu leku Cyramza. Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań pozostałych leków wchodzących w skład tego schematu aby dowiedzieć się czy są odpowiednie dla danego chorego. W razie wątpliwości, w przypadku istnienia jakichkolwiek powodów uniemożliwiających przyjmowanie tych leków, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Stosowanie leku Cyramza w skojarzeniu z erlotynibem

Należy zapoznać się z informacjami na temat erlotynibu zawartymi w ulotce informacyjnej dołączonej do opakowania erlotynibu żeby dowiedzieć się, czy jest to odpowiedni lek dla danego pacjenta. W razie wątpliwości, czy istnieją jakiekolwiek powody uniemożliwiające stosowanie erlotynibu przez pacjenta, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych niżej ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia lekiem Cyramza, należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi (patrz także punkt **Informacje ważne zanim lek Cyramza zostanie podany**):

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 10 osób):

- **przedziurawienie ściany jelita:** oznacza powstanie otworu w ścianie żołądka, jelita cienkiego lub jelita grubego. Do objawów perforacji zalicza się silny ból brzucha, wymioty, gorączkę i dreszcze.
- **silne krwawienie z przewodu pokarmowego:** do objawów można zaliczyć skrajne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub zmianę barwy stolca.
- **obecność zakrzepów w tętnicach:** może prowadzić do wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu. Do objawów zawału serca można zaliczyć ból lub uczucie ciężaru w klatce piersiowej. Do objawów udaru mózgu można zaliczyć pojawiające się nagle drętwienie lub osłabienie ramion, nóg i twarzy, uczucie dezorientacji, problemy z mówieniem lub rozumieniem mowy,

występujące nagle problemy z chodzeniem albo utrata równowagi lub koordynacji, bądź pojawiające się nagle zawroty głowy.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 1000 osób):

- **schorzenie mózgu** zwane zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii. Do jego objawów można zaliczyć drgawki (napady drgawek), ból głowy, uczucie mdłości (nudności), wymioty, utratę wzroku lub zmniejszenie poziomu świadomości, z wysokim ciśnieniem krwi lub bez wzrostu ciśnienia.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie zmęczenia lub osłabienie
- zmniejszenie liczby białych krwinek (może powodować zwiększenie ryzyka zakażenia)
- zakażenia
- biegunka
- wypadanie włosów
- krwawienie z nosa
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- wysokie ciśnienie krwi
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, które może powodować błąd skóry
- obrzęki rąk, stóp i nóg spowodowane zatrzymaniem płynów w organizmie
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi umożliwiających krzepnięcie krwi);
- bóle brzucha
- obecność białka w moczu (nieprawidłowy wynik analizy moczu)
- ból głowy
- zapalenie błon śluzowych, na przykład układu pokarmowego i dróg oddechowych

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 10 osób):

- gorączka z towarzyszącą małą liczbą białych krwinek
- zmniejszenie stężenia białka zwanego albuminą we krwi
- reakcje na wlew
- wysypka
- zaczerwienienie, obrzęk, drętwienie (mrowienie) lub ból i (lub) łuszczenie się skóry rąk i (lub) stóp (tzw. zespół dłoniowo - podeszwowy)
- chrypka
- krwawienie z płuc
- obniżenie stężenia sodu we krwi (hiponatremia), które może spowodować zmęczenie i uczucie dezorientacji lub skurcze mięśni
- krwawienie z dziąseł
- zmieszanie i (lub) dezorientacja u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby
- niedrożność jelit; do objawów niedrożności można zaliczyć zaparcie i ból brzucha
- niedoczynność gruczołu tarczowego, która może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała (niedoczynność tarczycy)
- nieprawidłowy wzrost naczyń krwionośnych
- ciężkie zakażenie (posocznica)
- obniżenie stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), które może spowodować osłabienie siły mięśni, skurcze mięśni lub zaburzenia rytmu serca

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 100 osób):

- choroba serca, w której mięsień sercowy nie pompuje krwi tak dobrze, jak powinien, powodując duszność oraz obrzęk nóg i stóp

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 1000 osób):

- nieprawidłowe krzepnięcie krwi w małych naczyniach krwionośnych

Nieznana częstość występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

Cyramza może spowodować zmianę wyników badań laboratoryjnych. Spośród wymienionych wyżej działań niepożądanych, może to być: zmniejszenie liczby białych krwinek; zmniejszenie liczby płytek krwi; obniżenie stężenia albumin, potasu lub sodu we krwi; obecność białka w moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cyramza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie wolno zamrażać roztworu do infuzji ani wstrząsać nim. Nie należy podawać roztworu w przypadku zauważenia jakichkolwiek zanieczyszczeń stałych lub zmiany zabarwienia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cyramza

- Substancją czynną leku jest ramucyrumab. Jeden mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg ramucyrumabu.
- Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg ramucyrumabu.
- Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg ramucyrumabu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny monochlorowodorek, sodu chlorek, glicyna (E 640), polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Cyramza zawiera sól” i „Lek Cyramza zawiera polisorbat”).

Jak wygląda lek Cyramza i co zawiera opakowanie

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem zamkniętym w szklanej fiolce z gumowym korkiem.

Lek Cyramza jest dostępny w opakowaniach zawierających:

- 1 fiolkę o pojemności 10 ml
- 2 fiolki o pojemności 10 ml
- 1 fiolkę o pojemności 50 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madryt
Hiszpania

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Nie należy wstrząsać fiolką.

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość roztworu.

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Przed rozcieńczeniem zawartość fiołki należy sprawdzić pod kątem obecności zanieczyszczeń stałych i zmiany zabarwienia (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy jasnożółtej i wolny od widocznych zanieczyszczeń stałych). W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych lub zmiany barwy roztworu fiołkę należy wyrzucić.

Należy obliczyć dawkę i objętość koncentratu ramucyrumabu konieczną do przygotowania roztworu do infuzji. Fiolki zawierają po 100 mg lub 500 mg roztworu ramucyrumabu o stężeniu wynoszącym 10 mg/ml. Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań.

Użycie fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Opierając się na wyliczonej objętości ramucyrumabu, należy z fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml usunąć odpowiednią objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną objętość ramucyrumabu do pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Całkowita końcowa objętość roztworu w pojemniku powinna wynieść 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ roztworu do infuzji ANI WSTRZĄSAĆ nim. NIE WOLNO rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi produktami leczniczymi lub elektrolitami.

Użycie pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną objętość ramucyrumabu do pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Do pojemnika należy następnie dodać wystarczającą ilość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu tak, by całkowita objętość roztworu wyniosła 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ roztworu do infuzji ANI WSTRZĄSAĆ nim. NIE WOLNO rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi produktami leczniczymi lub elektrolitami.

Lek musi być użyty natychmiast po rozcieńczeniu i przygotowaniu do podania. Jeśli lek nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle lek nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przed podaniem, produkty lecznicze przeznaczone do podania drogą pozajelitową należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawierają zanieczyszczeń stałych. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych, roztwór do infuzji należy wyrzucić.

Wszelkie pozostałe w fiołce resztki ramucyrumabu należy wyrzucić, ponieważ produkt nie zawiera żadnych konserwantów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Produkt należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Należy używać oddzielnej linii infuzyjnej z filtrem 0,22 µm przepuszczającym cząsteczki białka. Po zakończeniu infuzji linię należy przepłukać 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.