

## **PRILOGA I**

### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg ramucirumaba.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg ramucirumaba.

Ena 50-mililitrska viala vsebuje 500 mg ramucirumaba.

Ramucirumab je človeško monoklonsko protitelo IgG1, izdelano v celicah glodavcev (NS0) s pomočjo rekombinantne DNA tehnologije.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10-mililitrska viala vsebuje približno 17 mg natrija.

Ena 50-mililitrska viala vsebuje približno 85 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Koncentrat je prozorna do rahlo opalescentna in brezbarvna do nekoliko rumenkasta raztopina s pH 6,0.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Rak želodca

Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napreduvalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda z napreduvalo boleznijo po predhodni kemoterapiji, ki je vključevala platino in fluoropirimidin (glejte poglavje 5.1).

Monoterapija z zdravilom Cyramza je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napreduvalim rakom želodca ali adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda z napreduvalo boleznijo po predhodni kemoterapiji s platino ali fluoropirimidinom, za katere zdravljenje v kombinaciji s paklitakselom ni primerno (glejte poglavje 5.1).

#### Kolorektalni rak

Zdravilo Cyramza je v kombinaciji s shemo FOLFIRI (irinotekan, folinska kislina in 5-fluorouracil) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mCRC), z napredovanjem bolezni ob ali po predhodnem zdravljenju z bevacizumabom, oksaliplatinom in fluoropirimidinom.

## Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Cyramza je v kombinaciji z erlotinibom indicirano za zdravljenje prve izbire odraslih bolnikov z metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z aktivacijskimi mutacijami na receptorju epidermalnega ravnega faktorja (EGFR- epidermal growth factor receptor) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Cyramza je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine.

## Hepatocelularni karcinom

Monoterapija z zdravilom Cyramza je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektibilnim hepatocelularnim karcinomom, ki imajo vrednosti alfa-fetoproteina (AFP) v serumu  $\geq 400$  ng/ml in so se predhodno zdravili s sorafenibom.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z ramucirumabom morajo uvesti in nadzirati zdravniki z izkušnjami v onkologiji.

#### Odmerjanje

##### Rak želodca in adenokarcinom gastro-ezofagealnega prehoda

###### *Zdravilo Cyramza v kombinaciji s paklitakselom*

Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg 1. in 15. dan 28-dnevnega cikla, pred infuzijo paklitaksela. Priporočeni odmerek paklitaksela je 80 mg/m<sup>2</sup> in se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja približno 60 minut, 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla. Pred vsakim infundiranjem paklitaksela je treba pri bolnikih pregledati celotno krvno sliko in izvide kemičnih preiskav krvi, da se oceni delovanje jeter. Kriteriji, ki morajo biti izpolnjeni pred vsakim infundiranjem paklitaksela, so navedeni v preglednici 1.

#### **Preglednica 1: Kriteriji, ki morajo biti izpolnjeni pred vsakim dajanjem paklitaksela**

	<b>Kriterij</b>
Nevtrofilci	<b>1. dan:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/l$ <b>8. in 15. dan:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombociti	<b>1. dan:</b> $\geq 100 \times 10^9/l$ <b>8. in 15. dan:</b> $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	$\leq 1,5$ -kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN - upper limit of normal)
Aspartat-aminotransferaza (AST)/alanin-aminotransferaza (ALT)	<b>Brez metastaz jeter:</b> ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN <b>Metastaze jeter:</b> ALT/AST $\leq 5 \times$ ULN

###### *Zdravilo Cyramza v monoterapiji*

Priporočeni odmerek ramucirumaba kot monoterapije je 8 mg/kg vsaka 2 tedna.

### Kolorektalni rak

Priporočeni odmerek ramucirumaba je 8 mg/kg vsaka 2 tedna, dan z intravensko infuzijo pred dajanjem sheme FOLFIRI. Pred kemoterapijo je treba bolnikom odvzeti kri za popolno krvno sliko. Merila, ki jih je treba izpolnjevati pred jemanjem sheme FOLFIRI, so navedena v preglednici 2.

#### **Preglednica 2: Merila, ki jih je treba izpolnjevati pred dajanjem sheme FOLFIRI**

	<b>Merila</b>
Nevtrofilci	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Krvne ploščice	$\geq 100 \times 10^9/l$
Toksičnost v prebavilih, povezana s kemoterapijo	$\leq$ razred 1 (Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

### Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)

#### *Zdravilo Cyramza v kombinaciji z erlotinibom za zdravljenje NSCLC z aktivacijskimi mutacijami EGFR*

Priporočeni odmerek ramucirumaba v kombinaciji z erlotinibom je 10 mg/kg vsaka dva tedna.

Status mutacije EGFR je treba določiti pred začetkom zdravljenja z ramucirumabom in erlotinibom s potrjeno testno metodo. Za odmerjanje in način dajanja erlotiniba glejte navodila za predpisovanje erlotiniba.

#### *Zdravilo Cyramza v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje NSCLC po kemoterapiji na osnovi platine*

Priporočeni odmerek ramucirumaba je 10 mg/kg na 1. dan 21-dnevnega cikla, pred infuzijo docetaksela. Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$ , dan z intravensko infuzijo v približno 60 minutah na 1. dan 21-dnevnega cikla. Pri vzhodnoazijskih bolnikih je treba razmisliti o manjšanju začetnega odmerka docetaksela na  $60 \text{ mg/m}^2$  na 1. dan 21-dnevnega cikla. Za specifične nasvete o odmerjanju glejte navodila za predpisovanje docetaksela.

### Hepatocelularni karcinom (HCC)

Priporočeni odmerek ramucirumaba v monoterapiji je 8 mg/kg vsaka 2 tedna.

#### Testiranje alfa-fetoproteina (AFP) pri hepatocelularnem karcinomu

Bolnike s hepatocelularnim karcinomom je treba pred zdravljenjem z ramucirumabom izbrati glede na koncentracijo AFP v serumu  $\geq 400 \text{ ng/ml}$ , določeno z validiranim testom za AFP (glejte poglavje 5.1).

### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nastopa nesprejemljive toksičnosti.

### Premedikacija

Pred infundiranjem ramucirumaba je priporočljiva premedikacija z antagonistom histaminskih receptorjev H1 (npr. z difenhidraminom). Če se pri bolniku pojavi z infuzijo povezana reakcija (IRR – infusion-related reaction) stopnje 1 ali 2 po skupnih kriterijih terminologije neželenih dogodkov, je treba premedikacijo uporabiti za vsa nadaljnja infundiranja. Če se pri bolniku pojavi ponovna reakcija stopnje 1 ali 2 (IRR), mu dajte deksametazon (ali enakovredno zdravilo); nato pa za nadaljnja infundiranja uporabite premedikacijo z naslednjimi zdravili ali z njimi enakovrednimi zdravili: intravenski antagonist histaminskih receptorjev H1 (npr. difenhidraminjev klorid), paracetamol in deksametazon.

Glejte navodila za predpisovanje paklitaksela, sheme FOLFIRI in docetaksela, kot je ustrezno, za pogoje premedikacije in dodatne informacije.

### Prilagajanje odmerjanja za ramucirumab

#### *Reakcije, povezane z infuzijo*

Če se pri bolniku pojavi IRR stopnje 1 ali 2, zmanjšajte hitrost infundiranja ramucirumaba za 50 % v času tega infundiranja in za vsa nadaljnja infundiranja. V primeru pojava IRR stopnje 3 ali 4 takoj in trajno prekinite uporabo ramucirumaba (glejte poglavje 4.4).

#### *Hipertenzija*

Pred vsakim dajanjem ramucirumaba spremljajte krvni tlak in ukrepajte glede na klinično indikacijo. V primeru hude hipertenzije začasno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler hipertenzija ni nadzorovana z ustreznimi zdravstvenimi ukrepi. Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, če se pojavi zdravstveno pomembna hipertenzija, ki je ni mogoče nadzirati z antihipertenzivnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

#### *Proteinurija*

Med zdravljenjem z ramucirumabom spremljajte bolnike in bodite pozorni na razvoj ali poslabšanje proteinurije. Če beljakovine v urinu znašajo  $\geq 2+$  na merilni paličici, opravite odvzem vzorcev urina v obdobju 24 ur. Začasno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, če je raven beljakovin v urinu  $\geq 2$  g/24 ur. Znova uvedite zdravljenje z zmanjšano ravno odmerka (glejte preglednico 3), ko se raven beljakovin v urinu zniža na vrednost  $< 2$  g/24 ur. Priporočljivo je ponovno znižanje odmerka (glejte preglednico 3), če se znova pojavi raven beljakovin v urinu  $\geq 2$  g/24 ur.

Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, če se pojavi raven beljakovin v urinu  $> 3$  g/24 ur ali v primeru nefrotskega sindroma.

### **Preglednica 3: Zmanjšanje odmerka ramucirumaba pri proteinuriji**

<b>Začetni odmerek ramucirumaba</b>	<b>Prvo zmanjšanje odmerka na:</b>	<b>Drugo zmanjšanje odmerka na:</b>
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

#### *Načrtovan kirurški poseg ali slabo celjenje ran*

Zdravljenje z ramucirumabom je treba začasno prekiniti vsaj 4 tedne pred načrtovanim kirurškim posegom. V primeru zapletov pri celjenju ran začasno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler ni rana v celoti zaceljena (glejte poglavje 4.4).

### *Trajna prekinitev*

Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom v naslednjih primerih:

Resni arterijski trombembolični dogodki (glejte poglavje 4.4).

Gastrointestinalne perforacije (glejte poglavje 4.4).

Huda krvavitev: krvavitev stopnje 3 ali 4 po NCI CTCAE (glejte poglavje 4.4).

Spontani nastanek fistule (glejte poglavje 4.4).

Hepatična encefalopatija ali hepatorenalni sindrom (glejte poglavje 4.4).

### Prilagajanje odmerka paklitaksela

Morda bodo potrebna znižanja odmerka paklitaksela glede na stopnjo toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku. Za hematološko toksičnost stopnje 4 po NCI CTCAE ali za nehematološko toksičnost, povezano s paklitakselom, stopnje 3 je priporočljivo zmanjšanje odmerka paklitaksela za 10 mg/m<sup>2</sup> za vse naslednje cikle. Če te toksičnosti niso odpravljene oz. če se pojavijo znova, je priporočljivo drugo zmanjšanje odmerka za 10 mg/m<sup>2</sup>.

### Prilagajanje odmerkov sheme FOLFIRI

Pri specifičnih toksičnostih je mogoče zmanjšati odmerke posameznih komponent sheme FOLFIRI. Odmerek vsake komponente sheme FOLFIRI je treba prilagoditi neodvisno. Odmerki so navedeni v preglednici 4. V preglednici 5 so navedene podrobnosti glede zamika ali zmanjšanja odmerkov posameznih komponent sheme FOLFIRI ob naslednjem ciklu, ob upoštevanju najvišjega razreda neželenih učinkov zdravila.

#### **Preglednica 4: Zmanjšanje odmerkov sheme FOLFIRI**

Shema FOLFIRI	Odmerna raven			
	Začetni odmerek	-1	-2	-3
Irinotekan	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
Bolus 5-FU	400 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>
Infuzija 5-FU	2400 mg/m <sup>2</sup> v 46–48 urah	2000 mg/m <sup>2</sup> v 46–48 urah	1600 mg/m <sup>2</sup> v 46–48 urah	1200 mg/m <sup>2</sup> v 46–48 urah

<sup>a</sup> 5-FU = 5-fluorouracil

#### **Preglednica 5: Prilagajanje odmerkov komponent sheme FOLFIRI zaradi specifičnih neželenih učinkov zdravila**

Neželeni učinek zdravila	Razred po NCI CTCAE (Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja)	Prilagajanje odmerka na 1. dan cikla po pojavu neželenega učinka zdravila
Diareja	2	Če se je diareja izboljšala do razreda ≤ 1, 5-FU zmanjšajte za 1 odmerno raven. Pri rekurentni diareji razreda 2 5-FU in irinotekan zmanjšajte za 1 odmerno raven.
	3	Če se je diareja izboljšala do razreda ≤ 1, 5-FU in irinotekan zmanjšajte za 1 odmerno raven.

	4	Če se je diareja izboljšala do razreda $\leq 1$ , 5-FU <b>in</b> irinotekan zmanjšajte za 2 odmerni ravni. Če se diareja razreda 4 ne izboljša do razreda $\leq 1$ , prekinite dajanje 5-FU <b>in</b> irinotekana za največ 28* dni do izboljšanja neželenega učinka do razreda $\leq 1$ .	
Nevtropenija ali trombocitopenija		<u>Hematološka merila v preglednici 2 so izpolnjena.</u>	<u>Hematološka merila v preglednici 2 <b>niso</b> izpolnjena.</u>
	2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.	5-FU <b>in</b> irinotekan zmanjšajte za 1 odmerno raven.
	3	5-FU <b>in</b> irinotekan zmanjšajte za 1 odmerno raven.	Zamaknite 5-FU <b>in</b> irinotekan za največ 28* dni do izboljšanja učinka do razreda $\leq 1$ , nato odmerek 5-FU <b>in</b> irinotekana zmanjšajte za 1 raven.
	4	5-FU <b>in</b> irinotekan zmanjšajte za 2 odmerni ravni.	Zamaknite 5-FU <b>in</b> irinotekan za največ 28* dni do izboljšanja učinka do razreda $\leq 1$ , nato odmerek 5-FU <b>in</b> irinotekana zmanjšajte za 2 ravni.
Stomatitis/mukozitis	2	Če sta se stomatitis/mukozitis izboljšala do razreda $\leq 1$ , 5-FU zmanjšajte za 1 odmerno raven. Pri rekurentnem stomatitisu razreda 2 5-FU zmanjšajte za 2 odmerni ravni.	
	3	Če sta se stomatitis/mukozitis izboljšala do razreda $\leq 1$ , 5-FU zmanjšajte za 1 odmerno raven. Če se mukozitis/stomatitis razreda 3 ne izboljšata do razreda $\leq 1$ , zamaknite 5-FU za največ 28* dni do izboljšanja učinka do razreda $\leq 1$ , nato odmerek 5-FU zmanjšajte za 2 ravni.	
	4	Prekinite dajanje 5-FU za največ 28* dni do izboljšanja učinka do razreda $\leq 1$ , nato odmerek 5-FU zmanjšajte za 2 odmerni ravni.	
Febrilna nevtropenija		<u>Hematološka merila v preglednici 2 so izpolnjena in vročina je minila.</u>	<u>Hematološka merila v preglednici 2 <b>niso</b> izpolnjena in vročina je minila.</u>
		5-FU <b>in</b> irinotekan zmanjšajte za 2 odmerni ravni.	Zamaknite 5-FU <b>in</b> irinotekan za največ 28* dni do izboljšanja učinka do razreda $\leq 1$ , nato odmerek 5-FU <b>in</b> irinotekana zmanjšajte za 2 ravni. Pred naslednjim ciklom razmislite o uporabi dejavnika za stimulacijo kolonij.

\*28-dnevno obdobje se začne na 1. dan cikla po pojavu neželenega učinka zdravila.

### Prilagajanje odmerka docetaksela

Odmerek docetaksela je mogoče zmanjšati na podlagi razreda toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z docetakselom pojavijo bodisi febrilna nevtropenija, število nevtrofilcev  $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>, ki traja več kot 1 teden, hude kožne reakcije ali druge nehematološke toksičnosti razreda 3 ali 4, je treba zdravljenje prekiniti, dokler toksičnost ne mine. Pri vseh naslednjih ciklih je priporočljivo zmanjšati odmerek docetaksela za 10 mg/m<sup>2</sup>. Drugo zmanjšanje za 15 mg/m<sup>2</sup> je priporočljivo, če te toksičnosti vztrajajo ali se ponovijo. V tem primeru je treba pri vzhodnoazijskih bolnikih z začetnim odmerkom 60 mg/m<sup>2</sup> zdravljenje z docetakselom prekiniti (glejte poglavje Odmerjanje).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

V ključnih študijah so dokazi, da bi obstajalo pri bolnikih, starih 65 let in več, povečano tveganje za neželene dogodke v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, omejeni. Zmanjšanja odmerkov niso potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Formalnih študij z zdravilom Cyramza pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso izvedli. Klinični podatki kažejo, da prilagoditve odmerkov pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic niso potrebne (glejte poglavji 4.4 in 5.2) Zmanjšanja odmerkov niso potrebna.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Formalnih študij z zdravilom Cyramza pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso izvedli. Klinični podatki kažejo, da prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno. Podatkov o dajanju ramucirumaba pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter ni (glejte poglavji 4.4 in 5.2) Zmanjšanja odmerkov niso potrebna.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Cyramza pri otrocih in mladostnikih (starih  $< 18$  let) nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2. Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Smotrne uporabe ramucirumaba v pediatrični populaciji za indikacijo napredovali rak želodca ali adenokarcinom gastro-efozagealnega prehoda, adenokarcinom kolona in rektuma, pljučni rak ter hepatocelularni karcinom ni.

### Način uporabe

Zdravilo Cyramza je za intravensko uporabo. Po redčenju se zdravilo Cyramza daje kot intravenska infuzija v približno 60 minutah. Zdravila ne dajajte v obliki intravenskega bolusa ali hitre intravenske injekcije. Da boste dosegli zahtevano trajanje infundiranja približno 60 minut, največja hitrost infundiranja ne sme preseči 25 mg/minuto, saj morate sicer podaljšati trajanje infundiranja. Bolnika je med infundiranjem treba spremljati glede znakov reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.4), zagotoviti pa je treba tudi razpoložljivost ustrezne opreme za oživljanje.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.



Pri bolnikih z NSCLC je ramucirumab kontraindiciran, kjer gre za kavitacijo tumorja ali prepletenost tumorja z glavnimi žilami (glejte poglavje 4.4).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Sledljivost

Da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, je potrebno jasno zapisati ime in številko serije uporabljenega zdravila.

##### Arterijski trombembolični dogodki

V kliničnih študijah so poročali o resnih, včasih smrtnih arterijskih trombemboličnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, srčnim zastojem, možganskožilnim dogodkom in možgansko ishemijo. Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resni arterijski trombembolični dogodki (glejte poglavje 4.2).

##### Gastrointestinalne perforacije

Ramucirumab je antiangiogeno zdravilo in lahko poveča tveganje za gastrointestinalne perforacije. Pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom, so poročali o primerih gastrointestinalnih perforacij. Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom pri bolnikih, pri katerih se pojavijo gastrointestinalne perforacije (glejte poglavje 4.2).

##### Huda krvavitev

Ramucirumab je antiangiogeno zdravilo in lahko poveča tveganje za hudo krvavitev. Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom pri bolnikih, pri katerih se pojavi krvavitev stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam in pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantni ali z drugimi sočasnimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve, je treba spremljati krvno sliko in koagulacijske parametre. Pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom z dokazano portalno hipertenzijo ali anamnezo krvavitev iz varic požiralnika je treba v skladu s standardno oskrbo pred začetkom zdravljenja z ramucirumabom opraviti presejalno testiranje in zdravljenje varic požiralnika.

Pri bolnikih z rakom želodca, ki so se zdravili z ramucirumabom v kombinaciji s paklitakselom, in pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so se zdravili z ramucirumabom v kombinaciji s shemo FOLFIRI, so poročali o hudih gastrointestinalnih krvavitvah, vključno s smrtnimi primeri.

##### Pljučna krvavitev pri NSCLC

Pri bolnikih s ploščatocelično histologijo obstaja večje tveganje za razvoj resnih pljučnih krvavitev, vendar pa v študiji REVEL pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom, ki so imeli ploščatocelično histologijo, niso opazili pljučnih krvavitev, ki bi presegale stopnjo 5. Bolniki z NSCLC in nedavno pljučno krvavitvijo (> 2,5 ml ali svetlo rdeča kri) in bolniki, pri katerih obstajajo dokazi o kavitaciji izhodiščnega tumorja ne glede na histologijo, ali bolniki, pri katerih obstajajo kakršni koli dokazi o tumorski invaziji ali zaprtju glavnih krvnih žil, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj (glejte poglavje 4.3). Bolniki, ki so prejeli katero koli vrsto terapevtske antikoagulacije, so bili izključeni iz kliničnega preskušanja REVEL NSCLC, bolniki, ki so prejeli kronično zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali antiagregacijskimi zdravili, pa so bili izključeni iz kliničnih preskušanj REVEL in RELAY NSCLC. Dovoljena je bila uporaba zdravila Aspirin v odmerkih do 325 mg/dan (glejte poglavje 5.1).

##### Reakcije, povezane z infuzijo

V kliničnih preskušanjih z ramucirumabom so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo. Večina dogodkov je nastopila med ali po prvem ali drugem infundiranju ramucirumaba. Med infundiranjem morate bolnike spremljati in biti pozorni na znake preobčutljivosti. Simptomi so vključevali otrplost/tresavico, bolečine/krče v hrbtu, bolečino in/ali tiščanje v prsih, mrzlico, zardevanje, dispnejo, piskajoče dihanje, hipoksijo in parestezijo. V hujših primerih so simptomi vključevali bronhospazem,

supraventrikularno tahikardijo in hipotenzijo. V primeru pojava z infuzijo povezanih reakcij stopnje 3 ali 4 takoj in trajno prekinite uporabo ramucirumaba (glejte poglavje 4.2).

#### Hipertenzija

Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab, so poročali o povečani incidenci hude hipertenzije v primerjavi s placebom. V večini primerov so hipertenzijo obvladali z uporabo standardnega antihipertenzivnega zdravljenja. Bolniki z neuravnano hipertenzijo so bili izvzeti iz preskušanj: zdravljenja z ramucirumabom pri takih bolnikih ne smete uvesti, dokler oziroma v kolikor obstoječa hipertenzija ni uravnana. Med zdravljenjem z ramucirumabom spremljajte krvni tlak bolnikov. Pri hudi hipertenziji začasno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler hipertenzija ni nadzorovana z ustreznimi zdravstvenimi ukrepi. Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, če zdravstveno pomembne hipertenzije ni mogoče nadzirati z antihipertenzivnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab, so redko poročali o primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome), vključno s smrtnimi primeri. Simptomi PRES lahko vključujejo epileptični napad, glavobol, navzeo/bruhanje, slepoto ali motnje zavesti, s pridruženno hipertenzijo ali brez nje. Diagnoza PRES se lahko potrdi s slikanjem možganov (npr. magnetnoresonančnim slikanjem). Pri bolnikih, pri katerih se pojavi PRES, trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom. Pri bolnikih, ki razvijejo PRES in okrevajo, varnost ponovnega uvajanja ramucirumaba ni znana.

#### Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev disekcije VEGF poti pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbuja nastanek anevrizme in/ali disekcije arterij. Pred uvedbo zdravila Cyramza je treba pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anevrizma, to tveganje dobro preučiti.

#### Slabo celjenje ran

Vpliv ramucirumaba ni bil ocenjen pri bolnikih s hudimi ranami oz. z ranami, ki se ne celijo. V študiji, opravljeni na živalih, ramucirumab ni poslabšal celjenja ran. Ker pa je ramucirumab antiangiogeno zdravilo in lahko negativno vpliva na celjenje ran, je treba zdravljenje z ramucirumabom vsaj 4 tedne pred načrtovanim kirurškim posegom prekiniti. Odločitev za ponovno uvedbo ramucirumaba po kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji o zadovoljivem celjenju rane.

Če se pri bolniku med zdravljenjem razvijejo zapleti v zvezi s celjenjem rane, prekinite zdravljenje z ramucirumabom, dokler rana ni povsem zaceljena (glejte poglavje 4.2).

#### Okvara jeter

Ramucirumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo cirozo jeter (Child-Pugh razred B ali C), cirozo z jetrno encefalopatijo, klinično pomembnim ascitesom zaradi ciroze ali hepatorenalnim sindromom. Pri teh bolnikih so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti. Zdravilo pri teh bolnikih uporabite le, če presodite, da možne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja progresivne jetrne odpovedi.

Pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom so o hepatični encefalopatiji poročali z večjo pogostnostjo pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hepatične encefalopatije. Ramucirumab je treba ob pojavu hepatične encefalopatije ali hepatorenalnega sindroma trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

#### Srčno popuščanje

V združenih podatkih iz kliničnih preskušanj z ramucirumabom so pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab v kombinaciji z različnimi kemoterapevtskimi režimi ali erlotinibom, poročali o številčno večji pojavnosti srčnega popuščanja kot pri sami kemoterapiji ali erlotinibu. Te večje

pojavnosti niso opazili v kliničnih preskušanjih z eno samo učinkovino pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab, v primerjavi s placebom. V obdobju po prihodu zdravila na trg so srčno popuščanje z ramucirumabom opazili predvsem v kombinaciji s paklitakselom. Bolnike je treba med zdravljenjem spremljati glede kliničnih znakov in simptomov srčnega popuščanja, ter v primeru pojava kliničnih znakov in simptomov srčnega popuščanja razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Glejte poglavje 4.8.

#### Fistula

Pri bolnikih, ki so zdravljeni z zdravilom Cyramza, lahko obstaja povečano tveganje za nastanek fistule. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi fistula, je treba zdravljenje z ramucirumabom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

#### Proteinurija

Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab, so poročali o povečani incidenci proteinurije v primerjavi s placebom. Med zdravljenjem z ramucirumabom je treba bolnike spremljati in biti pozorni na razvoj ali poslabšanje proteinurije. Če beljakovine v urinu znašajo  $\geq 2+$  na merilni paličici, opravite odvzem vzorcev urina v obdobju 24 ur. Začasno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, če raven beljakovin v urinu znaša  $\geq 2$  g/24 ur. Znova uvedite zdravljenje z zmanjšano ravno odmerka, ko se raven beljakovin v urinu zniža na vrednost  $< 2$  g/24 ur. Priporočljivo je ponovno znižanje odmerka, če se znova pojavi raven beljakovin v urinu  $\geq 2$  g/24 ur. Trajno prekinite zdravljenje z ramucirumabom, če se pojavi raven beljakovin v urinu  $> 3$  g/24 ur ali v primeru nefrotskega sindroma (glejte poglavje 4.2).

#### Stomatitis

O povečani incidenci stomatitisa so poročali pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom in kemoterapijo. V primeru pojava stomatitisa je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje.

#### Okvara ledvic

Podatkov o varnosti za bolnike s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek od 15 do 29 ml/min), ki bi bili zdravljeni z ramucirumabom, ni (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Starejši bolniki z NSCLC

Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab in docetaksel za zdravljenje napredovelega NSCLC z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine (glejte poglavje 5.1), so opazili trend manjše učinkovitosti z naraščajočo starostjo. Sočasne bolezni, povezane z višjo starostjo, stanjem zmogljivosti in prenašanjem kemoterapije, je zato treba pri starejših pred začetkom zdravljenja temeljito oceniti (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Za ramucirumab, uporabljen skupaj z erlotinibom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih, starih 70 let in več, obolelih za NSCLC z aktivacijskimi mutacijami EGFR, so v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 70 let, opazili večjo pojavnost neželenih učinkov stopenj  $\geq 3$  in resnih neželenih učinkov vseh stopenj.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v eni 10-mililitrski viali, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'

To zdravilo vsebuje približno 85 mg natrija v eni 50-mililitrski viali, kar je enako približno 4% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med ramucirumabom in paklitakselom niso opazili medsebojnega delovanja. Ko so paklitaksel dajali sočasno z ramucirumabom, ni prišlo do vpliva na farmakokinetiko paklitaksela in ko so ramucirumab dajali sočasno s paklitakselom, ni prišlo do vpliva na farmakokinetiko ramucirumaba. Na

farmakokinetiko irinotekana in njegovega aktivnega presnovka, SN-38, sočasno dajanje ramucirumaba ni vplivalo. Na farmakokinetiko docetaksela ali erlotiniba sočasno dajanje ramucirumaba ni vplivalo.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izognejo zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Cyramza in jih je treba seznaniti z možnim tveganjem za nosečnost in plod. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z ramucirumabom in do 3 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### Nosečnost

V zvezi z uporabo ramucirumaba pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih niso bile zadostne, da bi dokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker je angiogeneza ključnega pomena za ohranjanje nosečnosti in razvoj ploda, lahko zaviranje angiogeneze po dajanju ramucirumaba povzroči neželene učinke v nosečnosti, vključno pri plodu. Zdravilo Cyramza se lahko uporablja le, če možne koristi za mater upravičujejo možna tveganja med nosečnostjo. Če bolnica zanosi med zdravljenjem z ramucirumabom, je treba bolnico obvestiti o možnem tveganju za ohranitev nosečnosti in o tveganju za plod. Uporaba zdravila Cyramza ni priporočena med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

##### Dojenje

Ni znano, ali se ramucirumab izloča v materino mleko. Pričakovati je, da sta izločanje v mleko in peroralna absorpcija majhna. Ker pa tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti, morajo ženske med zdravljenjem z zdravilom Cyramza prekiniti dojenje in ne smejo dojiti še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku.

##### Plodnost

Ni podatkov o vplivu ramucirumaba na plodnost pri človeku. Na podlagi študij pri živalih je verjetno, da bo plodnost žensk med zdravljenjem z ramucirumabom slabša (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Cyramza nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolnikih pojavijo simptomi, ki vplivajo na njihovo sposobnost koncentracije in reagiranja, je priporočljivo, da z vozili in stroji ne upravljajo, dokler ti učinki ne izzvenijo.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z ramucirumabom (v monoterapiji ali v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo) so bili:

- gastrointestinalna perforacija (glejte poglavje 4.4)
- huda gastrointestinalna krvavitev (glejte poglavje 4.4)
- arterijski trombembolični dogodki (glejte poglavje 4.4)
- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom v monoterapiji, so: periferni edem, hipertenzija, diareja, bolečine v trebuhu, glavobol, proteinurija in trombocitopenija.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom v kombinaciji s kemoterapijo, so: utrujenost/astenija, nevtropenija, diareja, epistaksa in stomatitis.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom v kombinaciji z erlotinibom, so: okužbe, diareja, hipertenzija, stomatitis, proteinurija, alopecija in epistaksa.

#### Seznam neželenih učinkov

V preglednicah 6 in 7 spodaj so navedeni neželeni učinki zdravila iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj 3. faze, povezani z ramucirumabom, ki so ga uporabljali kot monoterapijo za zdravljenje raka želodca in hepatocelularnega karcinoma ali v kombinaciji z različnimi kemoterapevtskimi režimi ali erlotinibom za zdravljenje raka želodca, metastatskega kolorektalnega raka in nedrobnoceličnega pljučnega raka. Neželeni učinki zdravila so navedeni spodaj po organskih sistemih glede na podatkovno bazo MedDRA.

Pogostnost v preglednicah neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosto ( $\geq 1/10$ )

Pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Redko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Zelo redko ( $< 1/10\ 000$ )

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 6: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab v monoterapiji v kliničnih preskušanjih 3. faze (bolniki iz študij REGARD in REACH-2 ter bolniki iz študije REACH z vrednostjo alfa-fetoproteina $\geq 400$ ng/ml)**

<b>Organski sistem (MedDRA)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija <sup>a</sup>	nevtropenija <sup>a</sup>	
Presnovne in prehranske motnje		hipokaliemija <sup>a,b</sup> hiponatriemija <sup>a</sup> hipoalbuminemija <sup>a</sup>	
Bolezni živčevja	glavobol	hepatična encefalopatija <sup>c</sup>	
Žilne bolezni	hipertenzija <sup>a,d</sup>	arterijski trombembolični dogodki <sup>a</sup>	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu <sup>a,e</sup> driska	obstrukcija črevesja <sup>a</sup>	gastrointestinalne perforacije <sup>a</sup>
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj <sup>a</sup>	
Bolezni sečil	proteinurija <sup>a,f</sup>		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	reakcije, povezane z infuzijo <sup>a</sup>	

- <sup>a</sup> Izrazi zajemajo skupino dogodkov, ki opisujejo medicinski koncept in ne posameznega dogodka ali priporočenega izraza.
- <sup>b</sup> Vključuje: hipokaliemijo in znižano raven kalija v krvi.
- <sup>c</sup> Na podlagi študij REACH-2 in REACH (ramucirumab v monoterapiji pri hepatocelularnem karcinomu). Vključuje hepatično encefalopatijo in hepatično komo.
- <sup>d</sup> Vključuje: povišan krvni tlak in hipertenzijo.
- <sup>e</sup> Vključuje: bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v jetrih.
- <sup>f</sup> Vključuje en primer nefrotičnega sindroma.

**Preglednica 7: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom v kombinaciji s kemoterapijo ali erlotinibom v kliničnih preskušanjih 3. faze (RAINBOW, REVEL, RAISE in RELAY)**

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe <sup>i,k</sup>	sepsa <sup>a,b</sup>	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija <sup>a</sup> levkopenija <sup>a,c</sup> trombocitopenija <sup>a</sup> anemija <sup>j</sup>	febrilna nevtropenija <sup>d</sup>	
Presnovne in prehranske motnje		hipoalbuminemija <sup>a</sup> hiponatriemija <sup>a</sup>	
Bolezni živčevja	glavobol <sup>j</sup>		
Srčne bolezni			srčno popuščanje
Žilne bolezni	hipertenzija <sup>a,e</sup>		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	pljučna krvavitev <sup>i,l</sup>	
Bolezni prebavil	stomatitis driska	gastrointestinalne krvavitve <sup>a,f</sup> gastrointestinalne perforacije <sup>a</sup> krvavitev iz dlesni <sup>j</sup>	
Bolezni kože in podkožja	alopecija <sup>j</sup>	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske <sup>g</sup>	
Bolezni sečil	proteinurija <sup>a,h</sup>		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost <sup>a,i</sup> vnetje sluznice <sup>d</sup> periferni edem		

- <sup>a</sup> Izrazi zajemajo skupino dogodkov, ki opisujejo medicinski koncept in ne posameznega dogodka ali priporočenega izraza.
- <sup>b</sup> Na podlagi študije RAINBOW (ramucirumab in paklitaksel).
- <sup>c</sup> Na podlagi študije RAINBOW (ramucirumab in paklitaksel). Vključuje: levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.
- <sup>d</sup> Na podlagi študije REVEL (ramucirumab in docetaksel).
- <sup>e</sup> Vključuje: povišan krvni tlak, hipertenzijo in hipertenzivno kardiomiopatijo.
- <sup>f</sup> Na podlagi študije RAINBOW (ramucirumab in paklitaksel) in študije RAISE (ramucirumab in shema FOLFIRI). Vključuje: analno krvavitev, krvavitev ob driski, krvavitev v želodcu, gastrointestinalno krvavitev, hematemezo, hematohezijo, krvavitev iz hemoroidov, Mallory-Weissov sindrom, meleno, krvavitev požiralnika, krvavitev zadnjika in krvavitev iz zgornjih prebavil.
- <sup>g</sup> Na podlagi študije RAISE (ramucirumab in shema FOLFIRI).
- <sup>h</sup> Vključuje primere nefrotskega sindroma.

- <sup>i</sup> Na podlagi študije RAINBOW (ramucirumab in paklitaksel) in študije REVEL (ramucirumab in docetaksel). Vključuje: utrujenost in astenijo.
- <sup>j</sup> Na podlagi študije RELAY (ramucirumab in erlotinib).
- <sup>k</sup> Okužbe vključujejo vse prednostne izraze, ki so del organskega sistema Infekcijske in parazitske bolezni. Najpogostejše okužbe ( $\geq 1\%$ ) stopenj  $\geq 3$  vključujejo pljučnico, celulitis, paronihijo, okužbo kože in okužbo sečil.
- <sup>l</sup> Vključuje hemoptizo, krvavitev iz grla, hemotoraks (prišlo je do dogodka s smrtnim izidom) in pljučno krvavitev.

Klinično pomembne reakcije (vključno z razredom  $\geq 3$ ), ki so povezane z antiangiogenim zdravljenjem in so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom v kliničnih študijah, so: gastrointestinalne perforacije, reakcije, povezane z infuzijo in proteinurija (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Kolorektalni rak

#### Ramucirumab v kombinaciji s shemo FOLFIRI

V študiji RAISE je bil pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili zdravljeni z ramucirumabom in shemo FOLFIRI, najpogostejši ( $\geq 1\%$ ) neželeni učinek, zaradi katerega je prihajalo do prekinitve zdravljenja z ramucirumabom, proteinurija (1,5 %). Najpogostejši ( $\geq 1\%$ ) neželeni učinki, zaradi katerih je prihajalo do prekinitve zdravljenja s shemo FOLFIRI, so bili: nevtropenija (12,5 %), trombocitopenija (4,2 %), diareja (2,3 %) in stomatitis (2,3 %). Najpogostejša komponenta sheme FOLFIRI, s katero je bilo zdravljenje prekinjeno, je bil bolus 5-FU.

#### Neželeni učinki iz drugih virov

### **Preglednica 8: Neželeni učinki povezani z ramucirumabom, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in med poročanjem v obdobju po prihodu zdravila na trg**

<b>Organski sistem Class (MedDRA)</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana</b>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	hemangiom			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombotična mikroangiopatija	
Bolezni živčevja			sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	
Srčne bolezni				srčno popuščanje <sup>a</sup>
Žilne bolezni				anevrizme in disekcije arterij
Motnje endokrinega sistema	hipotiroidizem			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija			

<sup>a</sup> V obdobju po prihodu zdravila na trg so srčno popuščanje z ramucirumabom opazili predvsem v kombinaciji s paklitakselom. Glejte poglavje 4.4.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### Pediatrična populacija

Na podlagi omejenega števila pediatričnih bolnikov, zdravljenih z ramucirumabom v monoterapiji, v študiji I4T-MC-JVDA niso prepoznali nobenih novih zadržkov, povezanih z varnostjo zdravila (glejte poglavje 5.1). Pri enem bolniku v tej študiji so opazili progresivno širjenje distalne rastne plošče stegenice. Vpliv te ugotovitve na rast ni znan. Na podlagi omejenega števila pediatričnih bolnikov, zdravljenih z ramucirumabom v kombinaciji z drugimi zdravili, v študiji J1S-MC-JV02 niso poročali o novih zadržkih, povezanih z varnostjo zdravila (glejte poglavje 5.1).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh ni. Zdravilo Cyramza so v študiji 1. faze dajali v odmerku do 10 mg/kg vsaka dva tedna, ne da bi dosegli največji tolerančni odmerek. V primeru prevelikega odmerjanja uporabite podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci VEGF/VEGFR (žilni endotelijski rastni dejavnik), oznaka ATC: L01FG02.

### Mehanizem delovanja

Receptor rastnega faktorja za žilni endotelij (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) 2 je ključni posrednik pri angiogenezi, ki jo povzroča VEGF. Ramucirumab je humano protitelo, ciljno usmerjeno na receptorje, ki se specifično veže na receptor VEGF 2 ter zavira vezavo VEGF-A, VEGF-C in VEGF-D. Posledično ramucirumab zavira z ligandom stimulirano aktivacijo receptorja VEGF 2 in njegovih nadaljnjih signalnih komponent, vključno s proteinskimi kinazami p44/p42, aktiviranimi z mitogenom, nevtralizacijo z ligandom povzročene proliferacije ter migriranjem humanih endotelijskih celic.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Rak želodca

##### *Študija RAINBOW*

RAINBOW, globalna, randomizirana, dvojno slepa študija z zdravilom Cyramza in paklitakselom v primerjavi s placebom in paklitakselom, je bila opravljena s 665 bolniki z lokalno rekurentnim in neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca (vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda) po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vsebovala platino in fluoropirimidin, z ali brez antraciklina. Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje, sekundarni opazovani dogodki pa so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni in skupno stopnjo odziva. Vključili so bolnike, pri katerih je bolezen napredovala v času zdravljenja prve izbire ali v 4 mesecih po zadnjem odmerku zdravljenja prve izbire, ter ki so imeli status zmogljivosti 0-1 po ECOG.

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 za prejemanje zdravila Cyramza in paklitaksela (n = 330) ali placeba in paklitaksela (n = 335). Randomizacija je bila stratificirana z geografsko regijo, časom do napredovanja bolezni od začetka zdravljenja prve izbire (< 6 mesecev v primerjavi z ≥ 6 mesecev) in



merljivostjo bolezn. Zdravilo Cyramza v odmerku 8 mg/kg ali placebo sta bila dana z intravenskim infundiranjem vsaka 2 tedna (1. in 15. dan) 28-dnevnega cikla. Paklitaksel v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup> je bil dan z intravenskim infundiranjem 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Večina bolnikov (75 %), ki so bili vključeni v študijo, je pred tem prejela kombinirano zdravljenje s platino in fluoropirimidinom brez antraciklina. Preostali bolniki (25 %) so pred tem prejeli kombinirano zdravljenje s platino in fluoropirimidinom z antraciklinom. Pri dveh tretjinah bolnikov je prišlo do napredovanja bolezn, medtem ko so se še zdravili z zdravljenjem prve izbire (66,8 %). Skupini zdravljenja sta bili uravnoteženi glede na izhodiščne demografske podatke bolnikov in lastnosti bolezn: mediana starost je bila 61 let; 71 % bolnikov je bilo moškega spola; 61 % je bilo belcev, 35 % je bilo Azijcev; ocena stanja zmogljivosti po ECOG je bila 0 za 39 % bolnikov in 1 za 61 % bolnikov; 81 % bolnikov je imelo merljivo bolezen; 79 % je imelo rak želodca, 21 % pa adenokarcinom gastro-ezofagealnega prehoda. Pri večini bolnikov (76 %) se je poslabšanje bolezn pojavilo v 6 mesecih po začetku zdravljenja prve izbire. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cyramza in paklitakselom, je bilo mediano trajanje zdravljenja 19 tednov, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in paklitakselom, pa je bilo mediano trajanje zdravljenja 12 tednov. Mediana intenzivnost relativnega odmerka zdravila Cyramza je znašala 98,6 %, placeba pa 99,6 %. Mediana intenzivnost relativnega odmerka paklitaksela je znašala 87,7 % za skupino z zdravilom Cyramza in paklitakselom ter 93,2 % za skupino s placebom in paklitakselom. Podoben odstotek bolnikov je zdravljenje prekinil zaradi neželenih učinkov: 12 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cyramza in paklitakselom v primerjavi z 11 % bolnikov, zdravljenih s placebom in paklitakselom. Sistemsko zdravljenje proti raku po prekinitvi je prejelo 47,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cyramza in paklitaksel ter 46,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo in paklitaksel.

Celokupno preživetje je bilo statistično bistveno boljše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in paklitaksel, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in paklitaksel (razmerje tveganja: 0,807; 95-odstotni interval zaupanja: 0,678 do 0,962; p = 0,0169). V skupini z zdravilom Cyramza in paklitakselom se je povečalo mediano preživetje za 2,3 meseca: 9,63 meseca v skupini z zdravilom Cyramza in paklitakselom ter 7,36 meseca v skupini s placebom in paklitakselom. Preživetje brez poslabšanja bolezn je bilo statistično bistveno boljše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in paklitaksel, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in paklitaksel (razmerje tveganja: 0,635; 95-odstotni interval zaupanja: 0,536 do 0,752; p < 0,0001). Mediano preživetje brez poslabšanja bolezn se je v skupini z zdravilom Cyramza in paklitakselom povečalo za 1,5 meseca: 4,4 mesece v skupini z zdravilom Cyramza in paklitakselom in 2,9 meseca v skupini s placebom in paklitakselom. Objektivna stopnja odziva (popolni odziv + delni odziv) je bila statistično bistvena boljša pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in paklitaksel, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in paklitaksel (razmerje obetov 2,140; 95-odstotni interval zaupanja: 1,499 do 3,160; p = 0,0001). Objektivna stopnja odziva v skupini z zdravilom Cyramza in paklitakselom je znašala 27,9 %, v skupini s placebom in paklitakselom pa 16,1 %. Izboljšanja v preživetju in preživetju brez poslabšanja bolezn so konsistentno opažali v vnaprej določenih podskupinah, ki so temeljile na starosti, spolu, rasi v večini drugih vnaprej določenih podskupin. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 9.

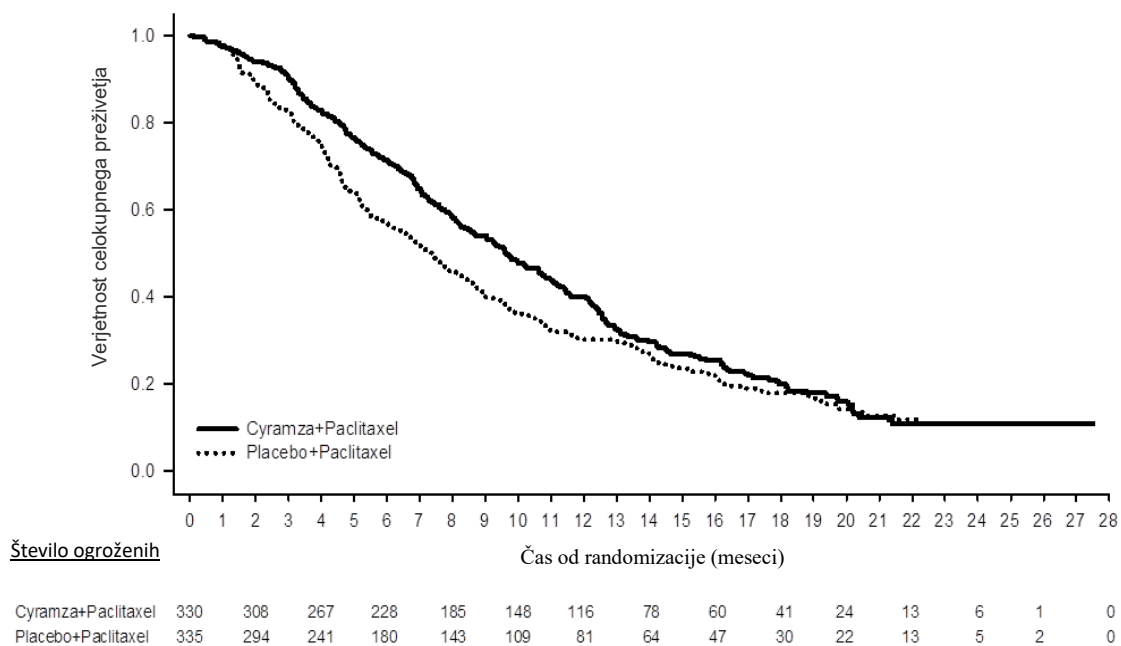
#### **Preglednica 9: Povzetek podatkov o učinkovitosti – populacija, namenjena za zdravljenje (ITT)**

	<b>zdravilo Cyramza in paklitaksel N = 330</b>	<b>placebo in paklitaksel N = 335</b>
Celokupno preživetje, meseci		
Mediano (95-odstotni IZ)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,807 (0,678, 0,962)	
p-vrednost stratificiranega testa log-rank	0,0169	
Preživetje brez poslabšanja bolezn, meseci		
Mediano (95-odstotni IZ)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,635 (0,536, 0,752)	

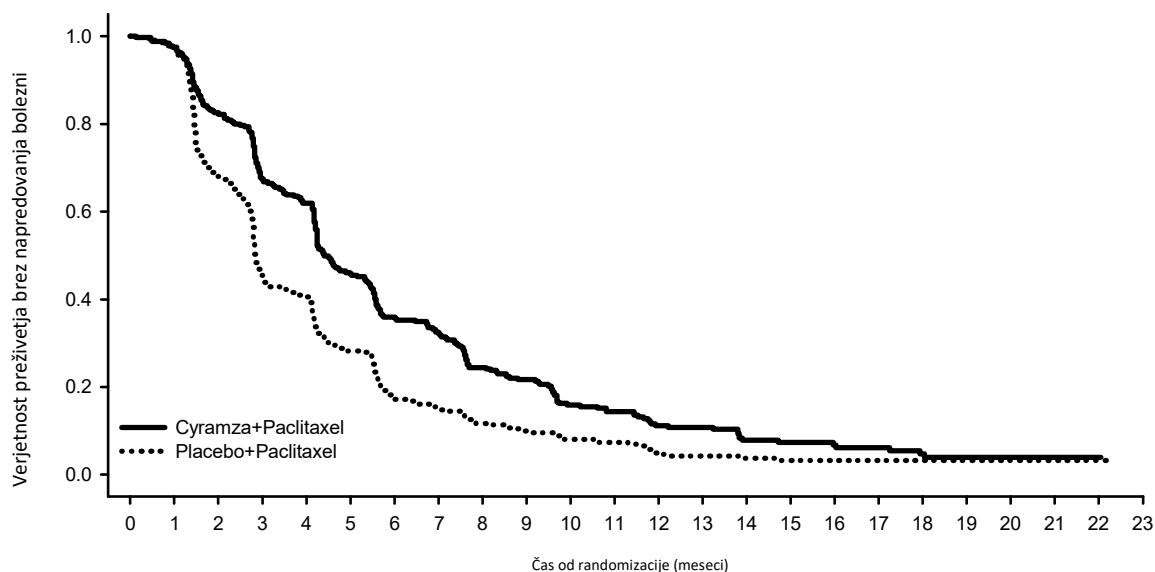
p-vrednost stratificiranega testa log-rank	< 0,0001	
Objektivna stopnja odziva (PO + DO)		
Stopnja-odstotki (95-odstotni interval zaupanja)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Razmerje obetov	2,140 (1,449, 3,160)	
p-vrednost stratificiranega testa CMH	0,0001	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, PO = popolni odziv, DO = delni odziv, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

**Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja za zdravilo Cyramza in paklitaxel v primerjavi s placebom in paklitaxelom v študiji RAINBOW**



**Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja brez napredovanja bolezni za zdravilo Cyramza in paklitaksel v primerjavi s placebom in paklitakselom v študiji RAINBOW**



**Število ogroženih**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1												
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3												

**Študija REGARD**

REGARD, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa študija z zdravilom Cyramza in najboljšo podporno nego v primerjavi s placebom in najboljšo podporno nego, je bila opravljena s 355 bolniki z lokalno rekurentnim in neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca (vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda) po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vsebovala platino ali fluoropirimidin. Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje, sekundarni opazovani dogodki pa so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni. Vključili so bolnike, pri katerih je bolezen napredovala v času zdravljenja prve izbire ali v 4 mesecih po zadnjem odmerku zdravljenja pri metastatski bolezni, ali med dopolnilnim zdravljenjem ali v 6 mesecih po zadnjem odmerku dopolnilnega zdravljenja, ter ki so imeli status zmogljivosti 0-1 po ECOG. Za vključitev v študijo so morali bolniki imeti skupni bilirubin  $\leq 1,5$  mg/dl ter vrednosti AST in ALT  $\leq 3$ -kratna vrednost ULN, oziroma  $\leq 5$ -kratna vrednost ULN, če so bile prisotne metastaze jeter.

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1 za prejemanje intravenske infuzije zdravila Cyramza 8 mg/kg (n = 238) ali placebo (n = 117) vsaka 2 tedna. Randomizacija je bila stratificirana z izgubo telesne mase v obdobju predhodnih 3 mesecev ( $\geq 10$  % proti  $< 10$  %), geografsko regijo in mestom primarnega tumorja (želodec proti gastro-efozagealnemu prehodu). Izhodiščni demografski podatki in lastnosti bolezni so bili uravnoteženi. Ocena stanja zmogljivosti po ECOG je bila 1 za 72 % bolnikov. V študiji REGARD ni bilo bolnikov s cirozo jeter razreda B ali C po Child-Pughu. 11 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cyramza, in 6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov. Celokupno preživetje je bilo statistično bistveno boljše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja: 0,776; 95-odstotni interval zaupanja: 0,603 do 0,998; p = 0,0473), kar ustreza 22-odstotnemu zmanjšanju tveganja smrti ter povečanju v medianem preživetju na 5,2 meseca za zdravilo Cyramza s 3,8 meseca za placebo. Preživetje brez poslabšanja bolezni je bilo statistično bistveno boljše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja: 0,483; 95-odstotni interval zaupanja: 0,376 do 0,620; p < 0,0001), kar ustreza 52-odstotnemu zmanjšanju tveganja napredovanja bolezni ter povečanju v medianem preživetju brez poslabšanja bolezni na 2,1

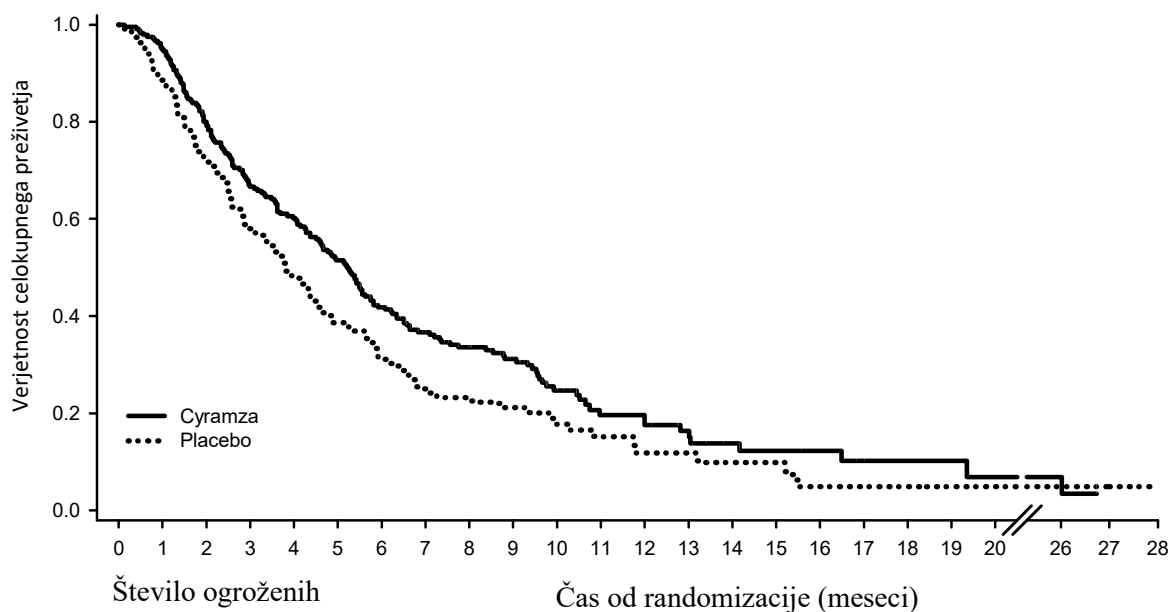
meseca za zdravilo Cyramza z 1,3 meseca za placebo. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 10.

**Preglednica 10: Povzetek podatkov o učinkovitosti – ITT populacija**

	<b>zdravilo Cyramza N=238</b>	<b>placebo N=117</b>
Celokupno preživetje, meseci		
Mediano (95-odstotni IZ)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,776 (0,603, 0,998)	
p-vrednost stratificiranega testa log-rank	0,0473	
Preživetje brez poslabšanja bolezni, meseci		
Mediano (95-odstotni IZ)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,483 (0,376, 0,620)	
p-vrednost stratificiranega testa log-rank	< 0,0001	
12-tedenska stopnja preživetja brez napredovanja bolezni v % (95-odstotni IZ)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja

**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja za zdravilo Cyramza v primerjavi s placebo v študiji REGARD**



Cyramza	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0

Na podlagi omejenih podatkov o bolnikih iz študije REGARD z želodčnim rakom, pozitivnim na gen HER2 ali z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda ter bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s trastuzumabom (v študiji RAINBOW), se šteje za malo verjetno, da bi zdravilo Cyramza imelo škodljiv učinek ali da ne bi imelo nobenega učinka pri bolnikih z rakom želodca, pozitivnim na gen HER2. Naknadne analize nestratificirane podskupine bolnikov iz študije RAINBOW, ki so bili predhodno zdravljeni s trastuzumabom (n = 39) kažejo na korist za preživetje teh bolnikov (razmerje tveganja: 0,679, 95-% interval zaupanja 0,327, 1,419) in so dokazale korist za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (razmerje tveganja: 0,399, 95-% interval zaupanja 0,194, 0,822).

## Kolorektalni rak

### *Študija RAISE*

Študija RAISE je bila globalna, randomizirana, dvojno slepa študija učinkov zdravila Cyramza in sheme FOLFIRI v primerjavi z učinki placeba in sheme FOLFIRI pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, z napredovanjem bolezni ob ali po predhodnem zdravljenju prve izbire z bevacizumabom, oksaliplatinom in fluoropirimidinom. Bolniki so morali imeti indeks stanja zmogljivosti ECOG 0 ali 1, njihova bolezen pa je morala v zadnjih šestih mesecih od zadnjega odmerka zdravljenja prve izbire napredovati. Bolniki so morali imeti zadovoljivo koagulacijsko funkcijo ter delovanje jeter in ledvic. Bolniki z anamnezo nenadzorovanih dednih ali pridobljenih krvavitvev ali trombotskih motenj ali z nedavno hudo ( $d \geq 3$ ) krvavitvijo in bolniki, pri katerih je v 12 mesecih pred randomizacijo prišlo do arterijskega trombotskega dogodka (ATE), so bili izključeni. Bolniki so bili izključeni tudi, če je pri njih prišlo do katerega koli izmed naslednjih dogodkov: arterijski trombotični dogodek, hipertenzija stopnjer 4, proteinurija stopnje 3, krvavitvev 3–4 ali perforacija prebavil med zdravljenjem prve izbire z bevacizumabom.

Skupno je bilo randomiziranih 1072 bolnikov (v razmerju 1 : 1) bodisi za prejemanje zdravila Cyramza ( $n = 536$ ) v odmerku 8 mg/kg ali placeba ( $n = 536$ ) v kombinaciji s shemo FOLFIRI. Vsa zdravila so bila dana intravensko. Režim sheme FOLFIRI je bil: irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup>, dan v 90 minutah, in folinska kislina 400 mg/m<sup>2</sup>, dana sočasno v 120 minutah; sledil je bolus 5-fluorouracila (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup>, dan v 2 do 4 minutah; sledil je odmerek 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>, dan z neprekinjeno infuzijo v 46 do 48 urah. Cikli zdravljenja v obeh skupinah so se ponavljali na vsaka 2 tedna. Bolniki, ki so zaradi neželenega učinka prenehali uporabljati eno ali več komponent zdravljenja, so lahko nadaljevali zdravljenje z drugimi komponentami zdravljenja do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje (OS), sekundarni opazovani dogodki pa so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), objektivno stopnjo odziva (ORR) in kakovost življenja, ocenjeno z uporabo vprašalnika Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC) QLQ-C30. Randomizacija je bila stratificirana po geografski regiji, statusu KRAS tumorja (mutanten ali divjega tipa) in času do napredovanja bolezni po začetku zdravljenja prve izbire ( $< 6$  mesecev v primerjavi z  $\geq 6$  meseci).

Demografske in izhodiščne lastnosti za ITT populacijo so bile podobne v obeh skupinah zdravljenja. Mediana starost je bila 62 let in 40 % bolnikov je bilo starih  $\geq 65$  let; 57 % bolnikov je bilo moškega spola; 76 % bolnikov je bilo belcev in 20 % bolnikov je bilo azijske rase; 49 % bolnikov je imelo indeks stanja zmogljivosti ECOG 0; 49 % bolnikov je imelo tumorje z mutantnim KRAS; pri 24 % bolnikov je bil čas do napredovanja bolezni  $< 6$  mesecev po začetku zdravljenja prve izbire. Sistemsko zdravljenje raka je po prekinitvi prejelo 54 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Cyramza in shemo FOLFIRI, in 56 % bolnikov, ki so prejeli placebo in shemo FOLFIRI.

Celokupno preživetje se je statistično pomembno izboljšalo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in shemo FOLFIRI, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in shemo FOLFIRI (RT: 0,844; 95 % IZ: 0,730 do 0,976;  $p = 0,0219$ ). Opazili so porast medianega preživetja za 1,6 meseca v korist skupine z zdravilom Cyramza in shemo FOLFIRI: 13,3 meseca v skupini z zdravilom Cyramza in shemo FOLFIRI in 11,7 meseca v skupini s placebom in shemo FOLFIRI. Preživetje brez napredovanja bolezni se je statistično pomembno izboljšalo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in shemo FOLFIRI, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in shemo FOLFIRI (RT: 0,793; 95 % IZ: 0,697 do 0,903;  $p = 0,0005$ ). Opazili so porast medianega preživetja brez napredovanja bolezni za 1,2 meseca v korist skupine z zdravilom Cyramza in shemo FOLFIRI: 5,7 meseca v skupini z zdravilom Cyramza in shemo FOLFIRI in 4,5 meseca v skupini s placebom in shemo FOLFIRI. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 11 in na slikah 4 in 5.

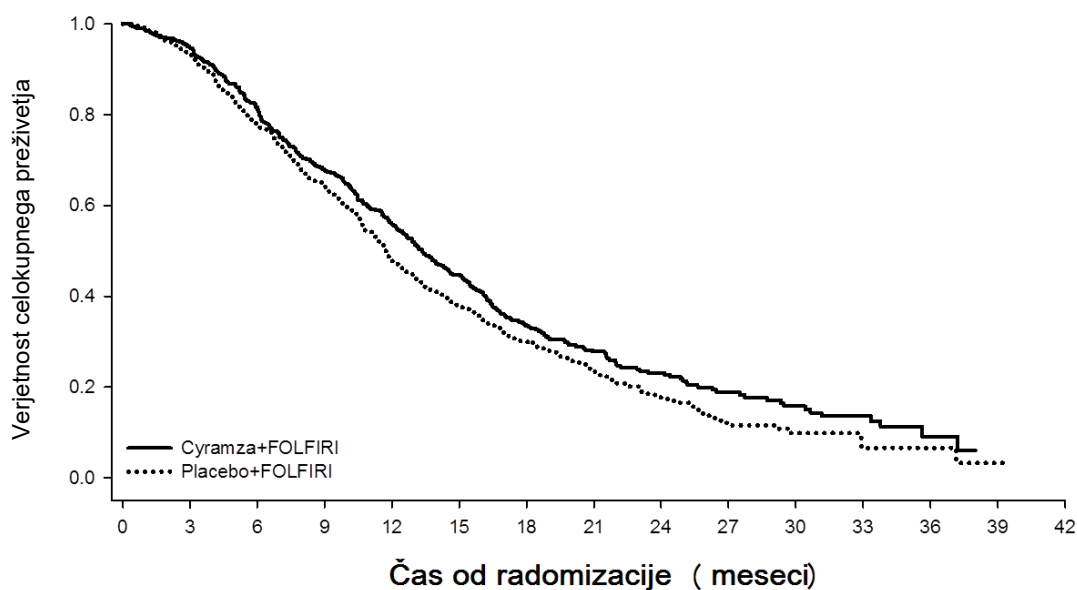
Opravljenе so bile vnapreј določene analize za celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni s faktorji stratifikacije. RT za celokupno preživetje je znašal 0,82 (95 % IZ: 0,67 do 1,0) pri bolnikih s tumorjem divjega tipa KRAS in 0,89 (95 % IZ: 0,73 do 1,09) pri bolnikih s tumorjem mutantnega KRAS. Pri bolnikih s časom do napredovanja bolezni  $\geq 6$  mesecev po začetku zdravljenja prve izbire je bil RT za celokupno preživetje 0,86 (95 % IZ: 0,73 do 1,01) in 0,86 (95 % IZ: 0,64 do 1,13) pri bolnikih s časom do napredovanja bolezni  $< 6$  mesecev po začetku zdravljenja prve izbire. Opravljenе so bile vnapreј določene analize podskupin za preživetje brez napredovanja bolezni in za celokupno preživetje glede na starost ( $< 65$  in  $\geq 65$  let), spol, raso, indeks stanja zmogljivosti ECOG (0 ali  $\geq 1$ ), število vključenih organov, izključno jetrne metastaze, mesto primarnega tumorja (kolon ali rektum), ravni karcinoembrionskega antigena ( $< 200 \mu\text{g/l}$ ,  $\geq 200 \mu\text{g/l}$ ), ki so vse pokazale učinek zdravljenja v korist zdravila Cyramza in sheme FOLFIRI pred placebom in shemo FOLFIRI. V 32 od 33 vnapreј določenih analiz podskupin za celokupno preživetje je bil RT  $< 1,0$ . Edina podskupina z RT  $> 1$  je bila skupina bolnikov z napredovanjem bolezni od začetka zdravljenja prve izbire z bevacizumabom  $< 3$  mesece (RT: 1,02 [95 % IZ: 0,68 do 1,55]). Ta podskupina je skupina, za katero se lahko šteje, da je imela agresivno bolezen, ki je relativno odporna proti zdravljenju prve izbire. V obeh skupinah zdravljenja je bilo pri bolnikih z nevtropenijo katerega koli razreda preživetje daljše kot pri bolnikih, pri katerih se nevtropenija ni pojavila. Porast medianega celokupnegapreživetja med bolniki z nevtropenijo in bolniki brez nevtropenije je bil večji v skupini z ramucirumabom (16,1 meseca) v primerjavi s skupino s placebom (12,6). Mediana celokupnega preživetja pri bolnikih, ki niso imeli nevtropenije je bila 10,7 meseca v obeh skupinah zdravljenja.

#### **Preglednica 11: Povzetek podatkov o učinkovitosti – ITT populacija**

	<b>Cyramza in FOLFIRI N = 536</b>	<b>Placebo in FOLFIRI N = 536</b>
Celokupno preživetje, meseci		
Mediana (95 % IZ)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,84 (0,73, 0,98)	
p vrednost za stratificiran test log-rank	0,022	
Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci		
Mediana (95 % IZ)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,79 (0,70, 0,90)	
p vrednost za stratificiran test log-rank	$< 0,001$	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja

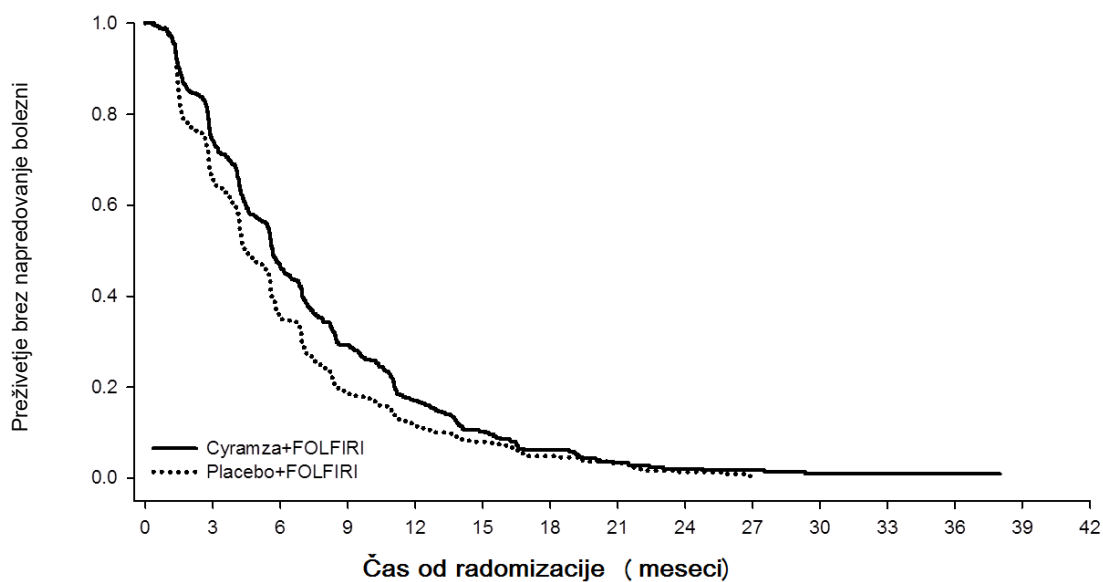
**Slika 4: Kaplan-Meierjeve krivulje celokupnega preživetja za zdravilo Cyramza in shemo FOLFIRI v primerjavi s placebom in shemo FOLFIRI v študiji RAISE**



**Število ogroženih**

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

**Slika 5: Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni za zdravilo Cyramza in shemo FOLFIRI v primerjavi s placebom in shemo FOLFIRI v študiji RAISE**



**Število ogroženih**

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

Objektivna stopnja odziva je bila v obeh skupinah zdravljenja podobna (13,4 % pri ramucirumabu in shemi FOLFIRI v primerjavi z 12,5 % pri placebu in shemi FOLFIRI). Stopnja nadzora bolezni (popoln odziv in delni odziv in stabilna bolezen) je bila številčno višja pri bolnikih, ki so se zdravili v skupini z ramucirumabom in shemo FOLFIRI, v primerjavi s skupino s placebom in shemo FOLFIRI (74,1 % v primerjavi z 68,8 %). V vprašalniku EORTC QLQ-C30 so bolniki v skupini zdravljenja z ramucirumabom in shemo FOLFIRI poročali o prehodnem upadu kakovosti življenja na večini lestvic v primerjavi z bolniki v skupini zdravljenja s placebom in shemo FOLFIRI. V prvem mesecu zdravljenja so poročali o redkih razlikah med obema skupinama.

## NSCLC

### *Študija RELAY*

RELAY je bila globalna, randomizirana, dvojno slepa študija 3. faze z zdravilom Cynamza in erlotinibom v primerjavi s placebom in erlotinibom, v kateri so randomizirali (1 : 1) 449 predhodno nezdravljenih bolnikov z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC) z aktivacijsko mutacijo z delecijo eksona 19 ali eksona 21 (L858R) na receptorju epidermalnega ravnega faktorja (EGFR) ob vstopu v študijo. Bolniki, ki so bili primerni za vključitev, so imeli status zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Bolniki z metastazami v osrednjem živčnem sistemu ali z znanimi mutacijami T790M EGFR v izhodišču niso bili vključeni v študijo. Bolniki z visokim tveganjem za krvavitve, srčnožilne dogodke, vključno z bolniki, ki so imeli kakršenkoli arterijski trombotični dogodek v 6 mesecih po vključitvi, so bili prav tako izključeni iz študije.

Demografski podatki bolnikov in izhodiščne lastnosti bolezni so bili med obema skupinama uravnoteženi. 77 % bolnikov je bilo azijske rase, 22 % je bilo belcev. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Cynamza in erlotinibom, so doživeli statistično pomembno izboljšanje v preživetju brez napredovanja bolezni (PFS), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom in erlotinibom (preglednica 12). Konsistentne rezultate so opazili v vseh podskupinah, vključno z delecijami na eksonu 19 in substitucijo na eksonu 21 (L858R), starostjo, raso (razmerje tveganja pri belcih: 0,618; razmerje tveganja pri azijski rasi: 0,638), kadilci in pacienti, ki niso nikoli kadili. Podatki o celokupnem preživetju v času končne analize preživetja brez napredovanja bolezni še niso bili zreli (17,6-odstotna zrelost). Učinki študije RELAY so prikazani v preglednici 12 in na sliki 6.

### **Preglednica 12: Povzetek podatkov o učinkovitosti v študiji RELAY–populacija z namenom zdravljenja (ITT – Intent to treat)**

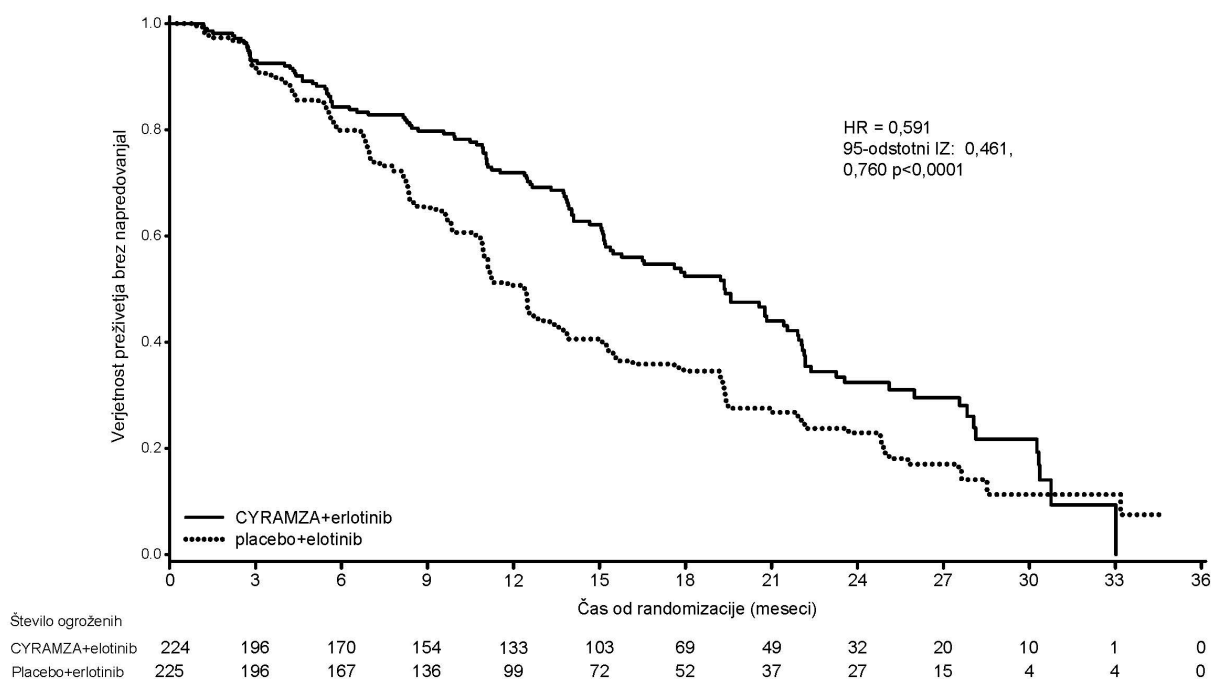
	<b>Cynamza in erlotinib N = 224</b>	<b>Placebo in erlotinib N = 225</b>
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
Število dogodkov (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – meseci (95% IZ)	19,4 (15,38, 21,55)	12,4 (10,97, 13,50)
Razmerje tveganja (95% IZ)	0,591 (0,461, 0,760)	
p-vrednost za stratificiran test log-rank	< 0,0001	
<b>Vmesno celokupno preživetje</b>		
Število smrti (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediana – meseci (95% IZ)	ND	ND
Razmerje tveganja (95% IZ)	0,832 (0,532, 1,303)	
p-vrednost za stratificiran test log-rank	0,4209	



Objektivna stopnja odziva (PO + DO)		
Stopnja – odstotek (95% IZ)	76 (70,8, 81,9)	75 (69,0, 80,3)
PO, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
DO, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
<b>Trajanje odziva</b>	<b>N = 171</b>	<b>N = 168</b>
Število dogodkov (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana – meseci (95% IZ)	18,0 (13,86, 19,78)	11,1 (9,69, 12,29)
Razmerje tveganja (95% IZ)	0,619 (0,477, 0,805)	
p-vrednost za stratificiran test log-rank	0,0003	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, ND = ni doseženo, PO = popolni odziv, DO = delni odziv. Za testiranje celokupnega preživetja so uporabili hierarhični postopek testiranja. Celokupno preživetje je bilo testirano le, če je bilo preživetje brez napredovanja bolezni signifikantno. Pri obeh kazalnikih je bila spremenljivka alfa zaščitena.

**Slika 6: Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni za zdravilo Cyramza in erlotinib v primerjavi s placebom in erlotinibom v študiji RELAY**



### Študija REVEL

Študija REVEL, randomizirana, dvojno slepa študija učinka zdravila Cyramza in docetaksela v primerjavi z učinkom placeba in docetaksela, je bila opravljena s 1253 bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim ali neploščatoceličnim NSCLC, z napredovanjem bolezni ob ali po enem zdravljenju na osnovi platine. Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za prejemanje zdravila Cyramza in docetaksela (n = 628) ali placeba in docetaksela (n = 625). Randomizacija je bila stratificirana po geografski regiji, spolu, predhodnem vzdrževanju stanja in indeksu stanja zmogljivosti ECOG. Zdravilo Cyramza v odmerku 10 mg/kg ali placebo in docetaksel v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> so dajali z intravensko infuzijo na 1. dan 21-dnevnega cikla. V centrih v Vzhodni Aziji so dajali manjši odmerek docetaksela 60 mg/m<sup>2</sup> vsakih 21 dni. Bolniki z nedavnimi resnimi pljučnimi krvavitvami, krvavitvami v prebavilih ali

krvavitvami po kirurškem posegu, dokazi o krvavitvah v osrednjem živčnem sistemu, prepletenostjo tumorja z glavnimi dihalnimi potmi ali krvnimi žilami, kavitacijo znotraj tumorja in anamnezo pomembnih krvavitev ali nenadzorovanimi trombotskimi motnjami so bili izključeni. Prav tako so bili izključeni bolniki, ki so prejeli kakršno koli zdravljenje proti strjevanju krvi in/ali kronično zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali drugimi zaviralci agregacije trombocitov, ter bolniki z nezdravljenimi, klinično nestabilnimi metastazami v možganih/osrednjem živčnem sistemu. Dovoljena je bila uporaba zdravila Aspirin v odmerkih do 325 mg/dan (glejte poglavje 4.4). Vključeno je bilo omejeno število nebelcev, zlasti temnopoltih bolnikov (2,6 %). Zato so izkušnje s kombinacijo ramucirumaba in docetaksela pri teh bolnikih z napredovalim NSCLC ter pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, srčno-žilno boleznijo in prekomerno telesno maso omejene.

Demografski podatki bolnikov in izhodiščne lastnosti bolezni so bili med obema skupinama v splošnem uravnoteženi: mediana starost je bila 62 let; 67 % bolnikov je bilo moškega spola; 82 % bolnikov je bilo belcev, 13 % bolnikov je bilo azijske rase; indeks stanja zmogljivosti ECOG je pri 32 % bolnikov znašal 0, pri 67 % bolnikov 1; 73 % bolnikov je imelo neploščatocelično histologijo in 26 % bolnikov je imelo ploščatocelično histologijo. Najpogostejša predhodna zdravljenja so vključevala pemetreksed (38 %), gemcitabin (25 %), taksan (24 %) in bevacizumab (14 %); 22 % bolnikov je prejelo predhodno vzdrževalno zdravljenje. Mediano trajanje zdravljenja z docetakselom je znašalo 14,1 tedna v skupini z ramucirumabom in docetakselom (z mediano vrednostjo 4,0 prežete infuzije) in 12,0 tedna v skupini s placebom in docetakselom (z mediano vrednostjo 4,0 prežete infuzije).

Celokupno preživetje se je statistično pomembno izboljšalo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in docetaksel, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in docetaksel (RT: 0,857; 95 % IZ: 0,751 do 0,979;  $p = 0,024$ ). Opazili so porast medianega preživetja za 1,4 meseca v korist skupine z zdravilom Cyramza in docetaksel: 10,5 meseca v skupini z zdravilom Cyramza in docetaksel in 9,1 meseca v skupini s placebom in docetaksel. Preživetje brez napredovanja bolezni se je statistično pomembno izboljšalo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in docetaksel, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in docetaksel (RT: 0,762; 95 % IZ: 0,677 do 0,859;  $p < 0,001$ ). Opazili so porast medianega preživetja brez napredovanja bolezni za 1,5 meseca v korist skupine z zdravilom Cyramza in docetaksel: 4,5 meseca v skupini z zdravilom Cyramza in docetaksel in 3 mesece v skupini s placebom in docetaksel. Objektivna stopnja odziva (popolni odziv [PO] + delni odziv [DO]) se je pomembno izboljšala pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cyramza in docetaksel, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in docetaksel (22,9 % v primerjavi s 13,6 %,  $p < 0,001$ ). Primarna analiza kakovosti življenja (QoL) je pri obeh skupinah zdravljenja pokazala podoben čas do poslabšanja vseh ocen na lestvicah simptomov pljučnega raka (Lung Cancer Symptom Scale; LCSS).

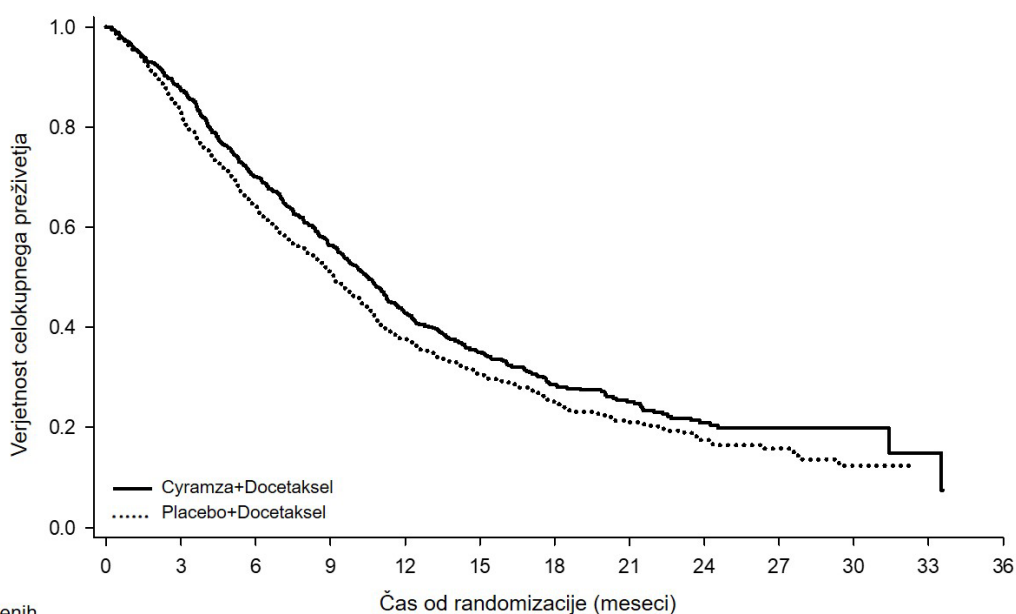
Konsistentno izboljšanje (ramucirumab in docetaksel v primerjavi s placebom in docetakselom) so opazili v pomembnih podskupinah za preživetje brez poslabšanja bolezni in celokupno preživetje. Rezultati podskupine za celokupno preživetje so vključevali naslednje: neploščatocelična histologija (RT: 0,83; 95 % IZ: 0,71 do 0,97; mediano celokupno preživetje [mOS]: 11,1 v primerjavi z 9,7 meseca) in ploščatocelična histologija (RT: 0,88; 95 % IZ: 0,69 do 1,13; mOS: 9,5 v primerjavi z 8,2 meseca); bolniki s predhodnim vzdrževanjem (RT: 0,69; 95 % IZ: 0,51 do 0,93; mOS: 14,4 v primerjavi z 10,4 meseca); čas od začetka predhodnega zdravljenja < 9 mesecev (RT: 0,75; 95 % IZ: 0,64 do 0,88; mOS: 9,3 v primerjavi s 7,0 meseca); bolniki < 65 let (RT: 0,74, 95 % IZ: 0,62, 0,87; mOS: 11,3 v primerjavi z 8,9 meseca). Pri bolnikih, ki so prejeli ramucirumab in docetaksel za zdravljenje napredovelega NSCLC z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine, so opazili trend manjše učinkovitosti z naraščajočo starostjo (glejte poglavje 5.1). V podskupini bolnikov  $\geq 65$  let niso opazili razlik v učinkovitosti med skupinama zdravljenja (RT za SP: 1,10, 95 % IZ: 0,89, 1,36; mediani SP [mOS]: 9,2 v primerjavi z 9,3 meseca, glejte poglavje 4.4); bolniki, predhodno zdravljeni s taksani (RT 0,81; 95 % IZ: 0,62 do 1,07; mOS: 10,8 v primerjavi z 10,4 meseca), in bolniki, pri katerih je bil čas od začetka predhodnega zdravljenja  $\geq 9$  mesecev (HR 0,95; 95 % IZ: 0,75 do 1,2; mOS: 13,7 v primerjavi s 13,3 meseca). Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 13.

**Preglednica 13: Povzetek podatkov o učinkovitosti – ITT populacija**

	<b>Zdravilo Cyramza in docetaksel N = 628</b>	<b>Placebo in docetaksel N = 625</b>
<b>Celokupno preživetje, meseci</b>		
Mediana – meseci (95 % IZ)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,857 (0,751, 0,979)	
p vrednost za stratificiran test log-rank	0,024	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci</b>		
Mediana (95 % IZ)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,762 (0,677, 0,859)	
p vrednost za stratificiran test log-rank	< 0,001	
<b>Objektivna stopnja odziva (PO + DO)</b>		
Stopnja – odstotek (95 % IZ)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
p vrednost za stratificiran test CMH	< 0,001	

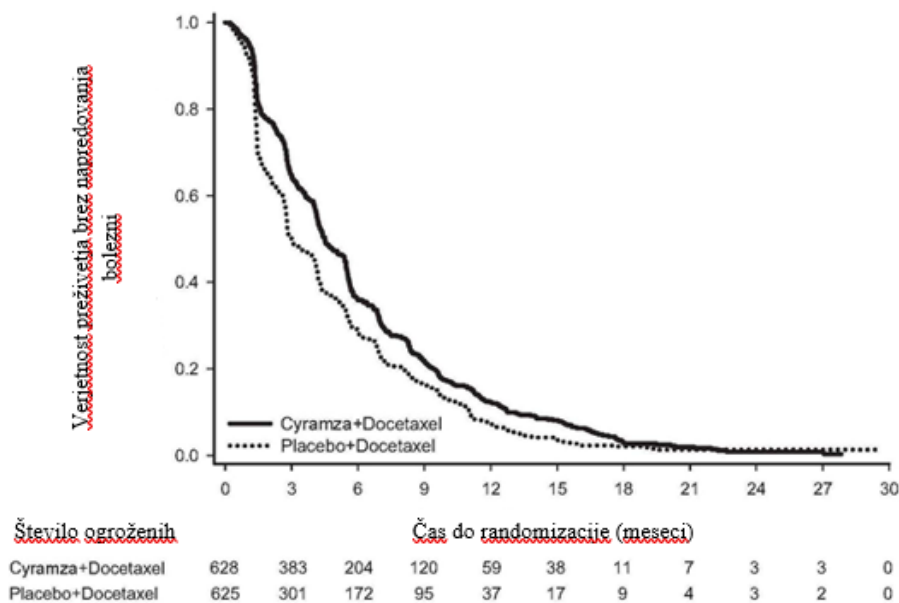
Okrajšave: IZ = interval zaupanja, PO = popolni odziv, DO = delni odziv, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Slika 7: Kaplan-Meierjeve krivulje celokupnega preživetja za zdravilo Cyramza in docetaksel v primerjavi s placebom in docetakselom v študiji REVEL**



	Število ogroženih												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Cyramza+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

**Slika 8: Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni za zdravilo Cyramza in docetaksel v primerjavi s placebom in docetakselom v študiji REVEL**



### Hepatoceularni karcinom

#### Študija REACH-2

Študija REACH-2 je bila globalna, randomizirana, dvojno slepa študija zdravljenja s Cyramza in najboljšega podpornega zdravljenja v primerjavi s placebom in najboljšim podpornim zdravljenjem. Vanjo je bilo randomiziranih (2 : 1) 292 bolnikov s hepatocelularnim karcinomom, ki so imeli ob vstopu v študijo vrednost AFP v serumu  $\geq 400$  ng/ml. Bolnikom, vključenim v študijo, je bolezen napredovala ob ali po predhodnem zdravljenju s sorafenibom oziroma ti bolniki sorafeniba niso prenašali. Primerni bolniki so imeli stanje bolezni razreda A po lestvici Child-Pugh (rezultat  $< 7$ ), očistek kreatinina  $\geq 60$  ml/min in stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Poleg tega so imeli bolniki bolezen v stadiju B po razvrstitvi *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) in niso bili več primerni za lokoregionalno zdravljenje, ali pa so imeli bolezen v stadiju C po razvrstitvi BCLC. Bolniki z možganskimi metastazami, leptomeningealno boleznijo, nenadzorovano kompresijo hrbtenjače, z anamnezo hepatične encefalopatije ali klinično pomembnega ascitesa ali s trenutno hepatično encefalopatijo ali klinično pomembnim ascitesom, hudo krvavitvijo iz varic v zadnjih treh mesecih pred zdravljenjem ali varicami v želodcu ali požiralniku z velikim tveganjem za krvavitev so bili iz študije izključeni. Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje. Meja za zahtevano zvišano vrednost AFP ob vstopu v študijo REACH-2 je bila določena glede na rezultate preživetja pri predhodno opredeljeni podskupini z eksplorativno analizo v študiji REACH, predhodno opravljene podporni klinični študiji 3. faze pri 565 bolnikih s hepatocelularnim karcinomom, randomiziranih (1 : 1) na zdravilo Cyramza in najboljšo podporno zdravljenje ali placebo in najboljšo podporno zdravljenje, pri katerih je bolezen napredovala ob ali po predhodnem zdravljenju s sorafenibom.

V študiji REACH-2 sta bili skupini zdravljenja uravnoteženi glede na izhodiščne demografske podatke bolnikov in lastnosti bolezni, razen glede vrednosti AFP, ki je bila nižja v skupini, ki je prejela placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cyramza, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja celokupnega preživetja v primerjavi s placebom (preglednica 14). Glavni rezultat učinkovitosti v študiji REACH-2 je bil podprt s statistično značilnim izboljšanjem preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cyramza, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s

placebom. Relativni učinek zdravljenja (ocenjen s HR) zdravila Cyramza v primerjavi s placebom je bil na splošno konsistenten med podskupinami, ki so vključevale podskupine glede na starost, raso, etiologijo bolezni in razlog za prekinitev zdravljenja s sorafenibom (napredovala bolezen v primerjavi z neprenašanjem). Za ramucirumab so v študiji REACH-2 opazili pomembno povezavo med izpostavljenostjo in učinkovitostjo (glejte poglavje 5.2). Rezultati učinkovitosti v študiji REACH-2 so prikazani v preglednici 14 in na sliki 9.

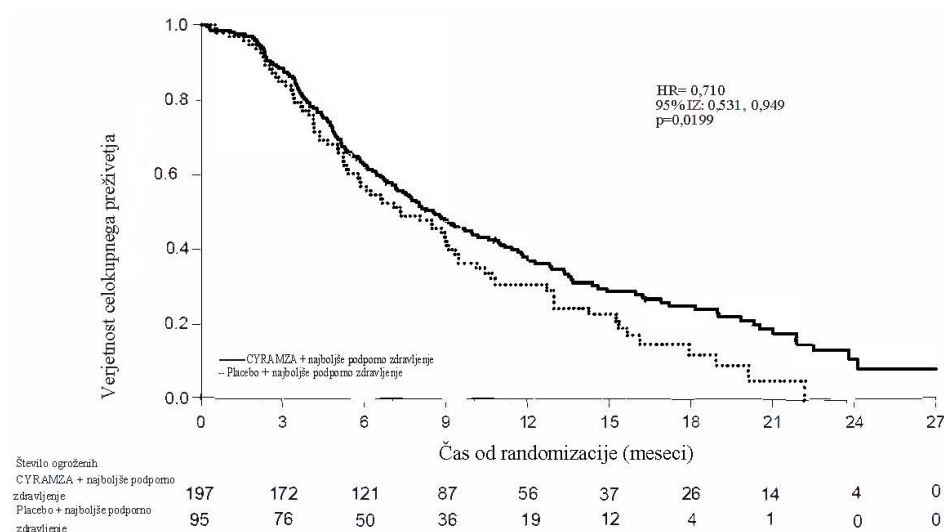
**Preglednica 14: Povzetek podatkov o učinkovitosti v študiji REACH-2 – ITT populacija**

	<b>Zdravilo Cyramza N = 197</b>	<b>Placebo N = 95</b>
<b>Celokupno preživetje, meseci</b>		
Mediana (95 % IZ)	8,51 (7,00, 10,58)	7,29 (5,42, 9,07)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,710 (0,531, 0,949)	
p-vrednost za stratificiran test log-rank	0,0199	

<b>Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci</b>		
Mediana (95 % IZ)	2,83 (2,76, 4,11)	1,61 (1,45, 2,69)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,452 (0,339, 0,603)	
p-vrednost za stratificiran test log-rank	< 0,0001	
<b>Objektivna stopnja odziva (CR + PR)</b>		
ORR % (95 % IZ)	4,6 (1,7, 7,5)	1,1 (0,0, 3,1)
p-vrednost	0,1697	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, CR = popoln odziv, ORR = objektivna stopnja odziva in PR = delni odziv

**Slika 9: Kaplan-Meierjeve krivulje celokupnega preživetja za zdravilo Cyramza v primerjavi s placebom v študiji REACH-2**



*Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$*

Bolniki z oceno ECOG  $\geq 2$  so bili izključeni iz ključnih študij za vse indikacije, zato varnost in učinkovitost zdravila Cyramza v tej populaciji bolnikov nista znani.

### Imunogenost

Bolnike v dveh študijah 3. faze, RAINBOW in REGARD, so v številnih časovnih točkah testirali glede protiteles na zdravila. Testirali so vzorce, pridobljene pri 956 bolnikih: 527 bolnikov je bilo zdravljenih z ramucirumabom, 429 pa s kontrolnim zdravilom. Pri enajstih (2,2 %) bolnikih, zdravljenih z ramucirumabom, in dveh (0,5 %) bolnikih, zdravljenih s kontrolnim zdravilom, so se razvila protitelesa na zdravila. Pri nobenem od bolnikov s protitelesi na zdravila se ni razvila reakcija, povezana z infuzijo. Noben bolnik ni imel nevtralizacijskih protiteles za ramucirumab. Podatki za oceno učinkov protiteles na zdravila na učinkovitost ali varnost ramucirumaba niso zadostni.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Cyramza za vse podskupine pediatrične populacije za adenokarcinom želodca, adenokarcinom kolona in rektuma, za pljučni rak ter za rak jeter (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in farmakokinetika (FK) ramucirumaba, danega v obliki monoterapije, sta bili ocenjeni v študiji I4T-MC-JVDA, ki je bila multicentrična, odprta študija 1. faze s pediatričnimi bolniki in mladimi odraslimi bolniki starosti od 1 do 21 let, namenjena določanju priporočenega odmerka za 2. fazo (RP2D). Študija je bila sestavljena iz dveh delov. V delu A so ramucirumab dajali 23 bolnikom z rekurentnimi ali neodzivnimi tumorji, ki niso bili v osrednjem živčnem sistemu, v odmerku 8 mg/kg ali 12 mg/kg intravensko, v obdobju 60 minut vsaka 2 tedna. Pri tem niso dosegli največjega tolerančnega odmerka. Določili so odmerek RP2D, ki je 12 mg/kg ob dajanju vsaka 2 tedna. V delu B so ramucirumab dajali v RP2D 6 bolnikom s ponovljenimi ali neodzivnimi tumorji v osrednjem živčnem sistemu za oceno prenašanja zdravila v tej populaciji. V nobenem od obeh delov (A in B) niso opazili tumorskih odzivov.

Učinkovitost in varnost ramucirumaba v kombinaciji z gemcitabinom in docetakselom v primerjavi z gemcitabinom in docetakselom samim sta bili ocenjeni v študiji J1S-MC-JV02 (JV02), ki je bila randomizirana, multicentrična, globalna študija 2. faze s 23 pediatričnimi bolniki in mladimi odraslimi bolniki starosti od 36 mesecev do 29 let s ponovljenim, rekurentnim ali napredovalim sinovijskim sarkomom (SS). Randomizacija (2:1) je bila stratificirana s stadijem ob ponovitvi (metastatska bolezen v primerjavi z lokalnonapredovalo boleznijo). Študija je bila končala brez formalne ocene primarnega opazovanega dogodka PFS, ker ob vmesni analizi neuspešnosti študija JV02 ni dosegla vnaprej določenega 60-odstotnega zaupanja v superiornost zdravljenja (HR PFS manj kot 1 za SS). V poskusni skupini je prišlo do enega delnega odziva, popolnega odziva pa ni bilo nobenega. V kontrolni skupini niso opazili nobenih odzivov, ne popolnih in ne delnih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po režimu odmerjanja 8 mg/kg vsaka 2 tedna so bile pred dajanjem četrtega in sedmega odmerka ramucirumaba, danega v obliki monoterapije, v serumu bolnikov z napredovalim rakom želodca dosežene geometrične srednje vrednosti ramucirumaba  $C_{min}$  49,5 µg/ml (obseg 6,3-228 µg/ml) in 74,4 µg/ml (obseg 13,8-234 µg/ml). V serumu bolnikov s hepatocelularnim karcinomom so bile geometrične srednje vrednosti ramucirumaba  $C_{min}$  pred dajanjem drugega, četrtega in sedmega odmerka ramucirumaba 23,5 µg/ml (obseg 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (obseg 4,2-137 µg/ml) oziroma 60,2 µg/ml (obseg 18,3-123 µg/ml).

Ob upoštevanju režima odmerjanja 8 mg/kg ramucirumaba vsaka 2 tedna v kombinaciji s shemo FOLFIRI je geometrično povprečje vrednosti  $C_{min}$  za ramucirumab v serumu bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom znašalo 46,3 µg/ml (razpon 7,7-119 µg/ml) in 65,1 µg/ml (razpon 14,5-205 µg/ml) pred dajanjem tretjega oziroma petega odmerka.

Ob upoštevanju režima odmerjanja 10 mg/kg ramucirumaba vsake 3 tedne je geometrično povprečje vrednosti  $C_{min}$  za ramucirumab v serumu bolnikov z NSCLC znašalo 28,3 µg/ml (razpon 2,5-

108 µg/ml) in 38,4 µg/ml (razpon 3,1–128 µg/ml) pred dajanjem tretjega oziroma petega odmerka ramucirumaba, danega v kombinaciji z docetakselom.

Ob režimu odmerjanja 10 mg/kg ramucirumaba vsaka 2 tedna so v serumu bolnikov z NSCLC za ramucirumab, ki je bil dan v kombinaciji z erlotinibom, geometrična povprečja ramucirumaba  $C_{min}$  znašala 68,5 µg/ml (obseg 20,3–142 µg/ml) in 85,7 µg/ml (obseg 36,0–197 µg/ml) pred dajanjem četrtega in sedmega odmerka.

#### Absorpcija

Zdravilo Cyramza se daje v obliki intravenske infuzije. Z drugimi načini dajanja zdravila niso opravili študij.

#### Porazdelitev

Po načelih populacijske farmakokinetike je povprečni (% koeficient variacije, CV) porazdelitveni volumen za ramucirumab v ravnotežnem stanju znašal 5,4 l (15 %).

#### Biotransformacija

Presnove ramucirumaba niso proučevali. Protitelesa se v glavnem izločajo s katabolično razgradnjo.

#### Izločanje

Po načelih populacijske farmakokinetike je bil povprečni (CV %) očistek ramucirumaba 0,015 l/uro (30 %), povprečen razpolovni čas pa je znašal 14 dni (20 %).

#### Odvisnost odmerka od časa

Jasnega odstopanja od sorazmernosti odmerka v farmakokinetiki ramucirumaba od 6 mg/kg do 20 mg/kg ni bilo. Opazili so stopnjo kopičenja 1,5, ko so ramucirumab odmerjali vsaka 2 tedna. Na podlagi simulacij z uporabo modela populacijske farmakokinetike naj bi bilo ravnotežno stanje doseženo s šestim odmerkom.

#### Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetike niso opazili razlik v izpostavljenosti ramucirumabu pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, v primerjavi z bolniki, starimi  $< 65$  let.

#### Bolniki z ledvično okvaro

Formalne študije, ki bi ocenjevale učinek ledvične okvare na farmakokinetiko ramucirumaba, niso bile opravljene. Na podlagi populacijske farmakokinetike je bila izpostavljenost ramucirumabu pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem ledvic (izračunani kreatininski očistek  $[CrCl] \geq 60$  do  $< 90$  ml/min) in zmerno okvarjenim delovanjem ledvic ( $CrCl \geq 30$  do  $< 60$  ml/min) ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic ( $CrCl 15$  do  $29$  ml/min) podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ( $CrCl \geq 90$  ml/min).

#### Bolniki z jetrno okvaro

Formalne študije, ki bi ocenjevale učinek jetrne okvare na farmakokinetiko ramucirumaba, niso bile opravljene. Na podlagi populacijske farmakokinetike je bila izpostavljenost ramucirumabu pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (celokupni bilirubin  $> 1,0$ – $1,5$ -kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN) in kakršna koli vrednost AST ali celokupnega bilirubina  $\leq 1,0$  ULN in  $AST > ULN$ ) ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter (celokupni bilirubin  $> 1,5$ – $3,0$  ULN in kakršna koli vrednost AST) podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (celokupni bilirubin in  $AST \leq ULN$ ). Ramucirumaba niso proučevali pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (celokupni bilirubin  $> 3,0$  ULN in kakršna koli vrednost AST).

### Pediatrična populacija

Izpostavljenost ramucirumabu pri pediatričnih bolnikih in pri mladih odraslih bolnikih (otroci > 12 mesecev in < 21 let) z neodzivnimi čvrstimi tumorji, vključno s tumorji v osrednjem živčnem sistemu, je bila po enkratnem odmerku ali po večkratnih odmerkih 8 mg/kg ali 12 mg/kg podobna izpostavljenosti, ki so jo ugotovili pri odraslih bolnikih. Poleg tega je bila izpostavljenost ramucirumabu po odmerku 12 mg/kg podobna v celotnem starostnem razponu > 12 mesecev do < 21 let.

### Druge posebne skupine bolnikov

Po načelih populacijske farmakokinetike so odkrili, da naslednje sospremenljivke nimajo vpliva na dispozicijo ramucirumaba: starost, spol, rasa, ravni albumina. Ti in drugi preučevani dejavniki so imeli < 20-odstoten učinek na dispozicijo ramucirumaba. Telesna masa velja za pomembno sospremenljivko pri farmakokinetiki ramucirumaba, kar podpira odmerjanje na podlagi telesne mase.

### Razmerja odziva na izpostavljenost

#### Učinkovitost

Analize odziva na izpostavljenost so pokazale, da je bila učinkovitost soodnosna z izpostavljenostjo ramucirumabu v ključnih študijah. Učinkovitost, merjena z izboljšanjem celokupnega preživetja, je bila povezana s povečanjem obsega izpostavljenosti ramucirumabu, ki ga je omogočil odmerek ramucirumaba 8 mg/kg, dan vsaka 2 tedna, in odmerek ramucirumaba 10 mg/kg, dan vsake 3 tedne. Izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni je bilo povezano tudi z naraščajočo izpostavljenostjo ramucirumabu pri napredovalem raku želodca, nedrobnoceličnem pljučnem raku z napredovanjem bolezni po kemoterapiji na osnovi platine in metastatskem kolorektalnem raku.

V študiji REACH-2 pri hepatocelularnem karcinomu so pri ramucirumabu opazili pomembno povezavo med izpostavljenostjo in učinkovitostjo, ki je pokazala, da je do izboljšanja celokupnega preživetja v primerjavi s placebom prišlo samo pri bolnikih, pri katerih je bila izpostavljenost nad mediano, in da se je povezanost med izpostavljenostjo in učinkovitostjo ohranila tudi po poskusu prilagoditve za druge napovedne dejavnike. Učinek na preživetje brez napredovanja bolezni so opazili pri vseh ravneh izpostavljenosti, ki jih povzroči odmerek ramucirumaba 8 mg/kg, dan vsaka 2 tedna. V študiji RELAY pri nedrobnoceličnem pljučnem raku z odmerkom 10 mg/kg ramucirumaba in erlotinibom, danima vsaka 2 tedna, takega razmerja niso opazili.

#### Varnost

V študiji RAINBOW so se incidence hipertenzije, nevtropenije in levkopenije stopnje  $\geq 3$  povečale z višjo izpostavljenostjo ramucirumabu.

V študiji RAISE se je incidenca nevtropenije stopnje  $\geq 3$  povečala z višjo izpostavljenostjo ramucirumabu.

V študiji RELAY za izbrane opazovane dogodke glede varnosti niso prepoznali razmerja med izpostavljenostjo in varnostjo, vključno s hipertenzijo stopnje  $\geq 3$ , diarejo, proteinurijo in akneiformnim dermatitisom.

V študiji REVEL so se incidence febrilne nevtropenije in hipertenzije stopnje  $\geq 3$  povečale z višjo izpostavljenostjo ramucirumabu.

V združenih podatkih iz študij REACH-2 in REACH (bolniki z vrednostjo alfa-fetoproteina  $\geq 400$  ng/ml) so se incidence hipertenzije stopnje  $\geq 3$  povečale z višjo izpostavljenostjo ramucirumabu.



### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih, s katerimi bi preučili morebiten potencial ramucirumaba za kancerogenost ali genotoksičnost, niso bile opravljene.

Pri opicah vrste javanski makak so bili v študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih kot ciljni organi določeni: ledvice (glomerulonefritis), kost (zadebelitev in osteohondropatija epifizealne rastne plošče) in reproduktivni organi samic (zmanjšana masa jajčnikov in maternice). Pri več organih so opazili minimalno stopnjo vnetja in/ali infiltracijo mononuklearnih celic.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z ramucirumabom niso bile opravljene, kljub temu pa živalski modeli povezujejo angiogenezo, žilni endotelijski rastni faktor (VEGF) in receptor žilnega endotelijskega rastnega faktorja 2 s ključnimi vidiki ženske reprodukcije, embriofetalnim razvojem in postnatalnim razvojem. Glede na mehanizem delovanja ramucirumaba je verjetno, da pri živalih ramucirumab zavira angiogenezo in povzroča neželene učinke na plodnost (ovulacija), razvoj placente, razvijajoče se plodove in postnatalni razvoj.

Enkratni odmerek ramucirumaba ni poslabšal celjenja ran pri opicah z uporabljenim modelom reza skozi vso debelino kože.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin  
histidinijev klorid  
natrijev klorid  
glicin (E640)  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injiciranje

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Cyramza se ne sme dajati ali mešati z raztopinami dekstroze.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala  
3 leta

#### Po redčenju

Raztopine za infundiranje Cyramza, ki so pripravljene po navodilih, ne vsebujejo antimikrobnih konzervansov.

Dokazano je bilo, da je zdravilo Cyramza v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje med uporabo kemično in fizikalno stabilno: 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C ali 4 ure pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml raztopine v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom iz klorobutilne gume, aluminijasto zaporko in polipropilenskim pokrovčkom.

50 ml raztopine v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom iz klorobutilne gume, aluminijasto zaporko in polipropilenskim pokrovčkom.

Pakiranje z 1 vialo z 10 ml.

Pakiranje z 2 vialama z 10 ml.

Pakiranje z 1 vialo s 50 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Ne stresajte vial.

Pripravite raztopino za infundiranje z uporabo aseptične tehnike, da boste zagotovili sterilnost pripravljene raztopine.

Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Pred redčenjem preglejte vsebino vial in bodite pozorni na trdne delce in obarvanost (koncentrat za raztopino za infundiranje mora biti bister do rahlo opalescenten in brezbarven do nekoliko rumenkast brez vidnih delcev). V kolikor opazite trdne delce in obarvanost, zavrzite vialo.

Izračunajte odmerek in prostornino ramucirumaba, ki sta potrebna za pripravo raztopine za infundiranje. Viale vsebujejo bodisi 100 mg ali 500 mg ramucirumaba v obliki raztopine 10 mg/ml. Kot redčilo uporabljajte le raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

##### Če uporabljate vnaprej napolnjene vsebnike za intravensko infuzijo:

Glede na izračunano prostornino ramucirumaba odvzemite ustrezno prostornino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje iz napolnjenega 250-mililitrskega vsebnika za intravensko infuzijo. Aseptično prenesite izračunano prostornino ramucirumaba v vsebnik za intravensko infuzijo. Skupna končna prostornina v vsebniku mora znašati 250 ml. Vsebnik morate nežno obrniti, da zagotovite zadostno mešanje. Ne zamrzujte in ne pretresajte raztopine za infundiranje. Ne redčite z drugimi raztopinami in ne infundirajte sočasno z drugimi elektroliti ali zdravili.

##### Če uporabljate prazne vsebnike za intravensko infuzijo:

Aseptično prenesite izračunano prostornino ramucirumaba v prazen vsebnik za intravensko infuzijo. V vsebnik dodajte zadostno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, da bo skupna prostornina znašala 250 ml. Vsebnik morate nežno obrniti, da zagotovite zadostno mešanje. Ne zamrzujte in ne pretresajte raztopine za infundiranje. Ne redčite z drugimi raztopinami in ne infundirajte sočasno z drugimi elektroliti ali zdravili.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev. Če opazite trdne delce, zavržite raztopino za infundiranje.

Morebitno neuporabljeno učinkovino ramucirumab, ki ostane v viali, zavržite, saj izdelek ne vsebuje antimikrobnih konzervansov.

Dajajte prek infuzijske črpalke. Za infuzijo morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo z 0,22-mikronskim filtrom, ki omejuje prehajanje beljakovin. Linijo morate ob koncu infundiranja sprati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/957/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. december 2014  
Datuma zadnje spremembe dovoljenja za promet: 26. september 2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila, <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALCI , ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, biološke učinkovine

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

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow  
Kinsale  
County Cork  
Irska

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve za predložitev PSUR za ta zdravila, so navedene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c (7) Direktive 2001/83/ ES, in vseh kasnejših posodobitvah objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

#### **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA – 10-mililitrska viala**

**1. IME ZDRAVILA**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
ramucirumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter koncentrata vsebuje 10 mg ramucirumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/10 ml

1 viala

2 viali

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo po redčenju.  
Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne pretresajte.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/957/001- 1 viala po 10 ml

EU/1/14/957/002 - 2 viala po 10 ml

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA NA VIALI – 10-mililitrska viala**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cyramza 10 mg/ml sterilni koncentrat  
ramucirumab  
Za intravensko uporabo po redčenju.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

100 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA – 50-mililitrska viala**

**1. IME ZDRAVILA**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
ramucirumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter koncentrata vsebuje 10 mg ramucirumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije. **Za več informacij glejte navodilo za uporabo.**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

**koncentrat za raztopino za infundiranje**

500 mg/50 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo po redčenju.  
Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne pretresajte.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/957/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI – 50-mililitrska viala**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cyramza 10 mg/ml sterilni koncentrat  
ramucirumab  
Za intravensko uporabo po redčenju.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

500 mg/50 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Cyramza 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje ramucirumab

#### **Preden prejmete zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Cyramza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Cyramza
3. Kako boste prejeli zdravilo Cyramza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cyramza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Cyramza in za kaj ga uporabljamo**

Cyramza je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino ramucirumab, ki je monoklonsko protitelo. To je posebna beljakovina, ki lahko prepozna in se veže na drugo beljakovino, ki jo najdemo na krvnih žilah, imenovano „receptor VEGF 2 (receptor 2 žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF - vascular endothelial growth factor))“. Ta receptor je potreben za razvoj novih krvnih žil. Da rak lahko napreduje, potrebuje za svoj razvoj nove krvne žile. S pritrditvijo na „receptor VEGF 2“ in z zaviranjem le-tega zdravilo prekine oskrbo rakavih celic s krvjo.

Zdravilo Cyramza je mogoče dajati tudi v kombinaciji s paklitakselom, drugim zdravilom proti raku, za zdravljenje napredovelega raka želodca (vključno z rakom prehoda med požiralnikom in želodcem) pri odraslih, pri katerih je bolezen po zdravljenju z zdravili proti raku napredovala.

Zdravilo Cyramza uporabljamo za zdravljenje napredovelega raka želodca (ali raka prehoda med požiralnikom in želodcem) pri odraslih, pri katerih je bolezen po zdravljenju z zdravili proti raku napredovala in pri katerih zdravljenje z zdravilom Cyramza v kombinaciji s paklitakselom ni ustrezno.

Zdravilo Cyramza se uporablja za zdravljenje napredovelega raka kolona ali rektuma (dela debelega črevesa) pri odraslih. Daje se skupaj z drugimi zdravili, imenovanimi »kemoterapija FOLFIRI«, ki vključujejo »5-fluorouracil«, »folinsko kislino« in »irinotekan«.

Zdravilo Cyramza se daje v kombinaciji z erlotinibom, drugim zdravilom proti raku, kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, kjer imajo rakave celice posebne spremembe (mutacije) v genu receptorja za epidermalni rastni faktor.

Zdravilo Cyramza se daje v kombinaciji z docetakselom, drugim zdravilom proti raku, za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalo stopnjo pljučnega raka, pri katerih se je bolezen po zdravljenju z zdravili za zdravljenje raka poslabšala.

Zdravilo Cyramza se uporablja za zdravljenje raka jeter, ki je napredoval ali ga ni mogoče kirurško odstraniti, pri odraslih, ki so se predhodno zdravili z drugim zdravilom proti raku (sorafenibom) in ki imajo zvišane vrednosti določene beljakovine v krvi (alfa-fetoproteina).



## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cyramza

### Ne smete prejeti zdravila Cyramza

- če ste alergični na ramucirumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če obstajajo rentgenski dokazi, da ima pljučni rak luknjo ali votel del ali da je pljučni rak v bližini glavnih krvnih žil.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

**Pred**en prejmete zdravilo Cyramza se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate kakršno koli bolezen, ki poveča tveganje za krvavitev. Zdravniku povejte tudi, če jemljete kakršna koli zdravila, ki bi lahko povečala tveganje za krvavitev ali ki vplivajo na zmožnost strjevanja krvi. V takih primerih bo zdravnik opravil redne krvne teste, da bo spremljal tveganje za krvavitev.
- imate raka jeter in ste predhodno krvaveli iz povečanih ven v požiralniku ali imate povišan krvni tlak v portalni veni, ki prenaša kri iz črevesja in vranice v jetra.
- imate pljučni rak in ste imeli nedavno krvavitev v pljuča (izkašljevanje svetlo rdeče krvi) ali če redno jemljete nesteroidna protivnetna zdravila ali zdravila, ki vplivajo na zmožnost strjevanja krvi.
- imate visok krvni tlak. Zdravilo Cyramza lahko poveča pojavnost visokega krvnega tlaka. Vaš zdravnik bo poskrbel, da bo vaš krvni tlak pod nadzorom, preden bo uvedel zdravilo Cyramza. Med zdravljenjem z zdravilom Cyramza bo vaš zdravnik spremljal vaš krvni tlak in po potrebi prilagodil vaša zdravila za krvni tlak. Zdravljenje z zdravilom Cyramza bo morda treba začasno prekiniti, dokler visok krvni tlak ne bo uravnan z zdravili, ali pa trajno prekiniti, če krvnega tlaka ne bo mogoče zadovoljivo uravnati.
- imate ali ste imeli anevrizmo (povečanje in oslabitev stene krvnih žil) ali raztrganje v steni krvnih žil.
- boste imeli načrtovano operacijo, če ste pred kratkim imeli operacijo ali če se vam po operaciji kirurška rana slabo celi. Zdravilo Cyramza lahko poveča tveganje za težave pri celjenju ran. Zdravila Cyramza ne boste prejeli vsaj 4 tedne pred načrtovano operacijo in vaš zdravnik se bo odločil, kdaj lahko znova začnete z zdravljenjem. Če imate rano, ki se med zdravljenjem slabo celi, bo odmerjanje zdravila Cyramza prekinjeno, dokler se vaša rana ne bo povsem zacelila.
- imate hudo bolezen jeter (cirozo) in povezane težave, kot je prekomerno kopičenje tekočine v vašem trebuhu (vodenica). Zdravnik se bo pogovoril z vami, ali morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja za vas. Če imate raka jeter, vas bo vaš zdravnik spremljal glede znakov in simptomov zmedenosti in/ali dezorientiranosti, povezanih s kroničnimi težavami z jetri, in bo ob pojavu teh znakov in simptomov pri vas prekinil zdravljenje z zdravilom Cyramza.
- imate hude težave z ledvicami. Podatki o uporabi zdravila Cyramza pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic so omejeni.

**Tako**j se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če kar koli od naslednjega velja za vas (ali če niste prepričani) **med zdravljenjem** z zdravilom Cyramza **ali po njem**:

- **Krvni strdki v arterijah** (arterijski trombembolični dogodki):  
Zdravilo Cyramza lahko povzroči krvne strdke v vaših arterijah. Krvni strdki v arterijah imajo lahko resne posledice, vključno s srčnim infarktom ali možgansko kapjo. Simptomi srčnega infarkta lahko vključujejo bolečino v prsnem košu ali občutek teže v prsnem košu. Simptomi možganske kapi lahko vključujejo nenadno otopelost ali šibkost roke, noge ali obraza, občutke zmedenosti, težave z govorom in razumevanjem drugih, nenadne težave s hojo ali izgubo

ravnotežja ali koordinacije ali nenadno omotico. Če v vaših venah nastane krvni strdek, bo zdravljenje z zdravilom Cyramza trajno prekinjeno.

- **Luknjice v vaši črevesni steni** (gastrointestinalna perforacija): Zdravilo Cyramza lahko poveča tveganje za pojav luknjic v vaši črevesni steni. Simptomi vključujejo hudo bolečino v trebuhu, občutek slabosti (bruhanje), vročino ali mrzlico. Če v vaši črevesni steni nastane luknjica, bo zdravljenje z zdravilom Cyramza trajno prekinjeno.
- **Huda krvavitev:** Zdravilo Cyramza lahko poveča tveganje za hudo krvavitev. Simptomi lahko vključujejo: izjemno utrujenost, šibkost, omotico ali spremembo barve vašega blata. Če se pri vas pojavi huda krvavitev, bo zdravljenje z zdravilom Cyramza trajno prekinjeno.
- **Reakcija, povezana z infuzijo:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo reakcije, povezane z infuzijo, saj zdravilo Cyramza dajemo intravensko (kapalna infuzija) (glejte poglavje 3). Vaš zdravnik ali medicinska sestra bosta med vašo infuzijo pozorna na neželene učinke. Simptomi lahko vključujejo: povečano napetost mišic, bolečine v hrbtu, bolečine in/ali tiščanje v prsnem košu, mrzlico, zardevanje, težave z dihanjem, sopenje in občutke mravljinčenja ali otopelosti v dlaneh in stopalih. V hujših primerih lahko simptomi vključujejo dihalno stisko, ki jo povzroči zoženje dihalnih poti, pospešen srčni utrip in občutek omedlevice. Če se pri vas pojavi huda reakcija, povezana z infuzijo, bo zdravljenje z zdravilom Cyramza trajno prekinjeno.
- **Redko, a resno bolezensko stanje možganov**, imenovano „sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije“ oziroma „PRES“: zdravilo Cyramza lahko poveča tveganje za pojav te boleznih možganov. Simptomi lahko vključujejo krče (epileptične napade), glavobol, siljenje na bruhanje (navzeo), bruhanje, slepoto ali motnje zavesti, z visokim krvnim tlakom ali brez njega. Če se vam pojavi ta bolezensko stanje možganov, se zdravljenje z zdravilom Cyramza trajno prekine.
- **Srčno popuščanje:** Zdravilo Cyramza v kombinaciji s kemoterapijo ali erlotinibom lahko poveča tveganje za srčno popuščanje. Simptomi lahko vključujejo oslabelelost in utrujenost, otekanje in kopičenje tekočine v pljučih, kar lahko povzroči zasoplost. Vaše simptome bodo ocenili in morda bo treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cyramza.
- **Nenormalne cevi podobne povezave ali prehodi v telesu** (fistula): Zdravilo Cyramza lahko poveča tveganje za nastanek nenormalnih cevi podobnih povezav ali prehodov med notranjimi organi in kožo ali drugimi tkivi v telesu. Če se pri vas pojavi fistula, bo zdravljenje z zdravilom Cyramza trajno prekinjeno.
- **Nenormalni rezultati urinskega testa** („proteinurija“): Zdravilo Cyramza lahko poveča tveganje za razvoj ali poslabšanje nenormalnih ravni beljakovin v urinu. Zdravljenje z zdravilom Cyramza bo morda treba začasno prekiniti, dokler se ravni beljakovin v urinu ne znižajo, nato pa zdravljenje nadaljevati z nižjim odmerkom, ali pa trajno prekiniti, če se raven beljakovin v urinu ne zniža v zadostni meri.
- **Vnetje ustne sluznice** (»stomatitis«): Zdravilo Cyramza lahko v kombinaciji s kemoterapijo poveča tveganje za razvoj vnetja v ustih. Simptomi lahko vključujejo žgoč občutek v ustih, nastanek razjed ali mehurjev ali otekanje. Vaš zdravnik vam bo morda predpisal zdravljenje, ki vam bo pomagalo ublažiti te simptome.
- **Vročina ali okužba:** Med zdravljenjem lahko vaša telesna temperatura naraste na 38 °C ali več (ker imate morda manj belih krvničk, kot je normalno, kar je zelo pogosto). Simptomi lahko vključujejo potenje ali druge znake okužbe, kot so npr. glavobol, bolečina v udih ali zmanjšan apetit. Okužba (sepsa) je lahko huda in lahko povzroči smrt.

- **Starejše osebe s pljučnim rakom:** Zdravnik bo natančno ovrednotil najustreznejše zdravljenje za vas.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Cyramza se ne sme dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, saj ni podatkov o njegovem delovanju v tej starostni skupini.

### **Druga zdravila in zdravilo Cyramza**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zeliščna zdravila.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Med prejetjem tega zdravila in še najmanj 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Cyramza se morate izogibati zanositvi. Zdravnik vam bo svetoval glede uporabe zanesljivih načinov kontracepcije.

Ker zdravilo Cyramza zavira razvoj novih krvnih žil, lahko zmanjša verjetnost, da boste zanosili ali ohranili nosečnost. Prav tako lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Med nosečnostjo tega zdravila ne smete jemati. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Cyramza, se bo zdravnik z vami pogovoril, ali so koristi zdravljenja za vas večje od vseh morebitnih tveganj za vas in vašega nerojenega otroka.

Ni znano, če to zdravilo prehaja v materino mleko, zato med zdravljenjem z zdravilom Cyramza in še najmanj 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila otroka ne smete dojiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Cyramza nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se pri vas pojavijo simptomi, ki bi vplivali na vašo sposobnost koncentracije in reagiranja, ne upravljajte z vozili in stroji, dokler ti učinki ne izzvenijo.

### **Zdravilo Cyramza vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v eni 10-mililitrski viali, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje približno 85 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni 50-mililitrski viali. To je enako približno 4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Cyramza**

To zdravilo proti raku vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

### **Odmerek in pogostnost uporabe**

Količina zdravila Cyramza, ki je potrebna za zdravljenje vaše bolezni, je odvisna od vaše telesne mase.

Priporočeni odmerek zdravila Cyramza za zdravljenje raka želodca, za zdravljenje napredovalega raka kolona ali rektuma in za zdravljenje raka jeter je 8 mg na kilogram vaše telesne mase enkrat na dva tedna.

Priporočeni odmerek zdravila Cyramza za zdravljenje pljučnega raka je 10 mg na kilogram vaše telesne mase, enkrat na vsaka 2 tedna, če ga prejimate v kombinaciji z erlotinibom, ali pa enkrat na vsake 3 tedne, če ga prejimate v kombinaciji z docetakselom.

Število infuzij, ki jih boste prejeli, je odvisno od vašega odziva na zdravljenje. O tem se bo z vami pogovoril zdravnik.

### **Premedikacija**

Preden boste prejeli prvi odmerek zdravila Cyramza, boste morda prejeli zdravila za zmanjšanje tveganja za reakcijo, povezano z infuzijo. Če se med zdravljenjem z zdravilom Cyramza pri vas pojavi reakcija, povezana z infuzijo, boste morda dobili premedikacijo za vsa prihodnja infundiranja.

### **Prilagajanje odmerka**

Vaš zdravnik ali medicinska sestra bosta med vsako vašo infuzijo pozorna na neželene učinke.

Če se med zdravljenjem pri vas pojavi reakcija, povezana z infuzijo, bo čas dajanja vaše infuzije podaljšan ob tem in vseh prihodnjih infundiranjih.

Med zdravljenjem bodo redno preverjali količino beljakovin v vašem urinu. Glede na izmerjeno raven beljakovin bo zdravljenje z zdravilom Cyramza morda treba začasno prekiniti. Ko raven beljakovin pade do določene mere, se lahko znova uvede zdravljenje z nižjim odmerkom.

### **Metoda in postopek dajanja zdravila**

Zdravilo Cyramza je koncentrat za raztopino za infundiranje (imenovan tudi »sterilni koncentrat«). Pred uporabo bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik razredči vsebino vial z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. To zdravilo se daje v obliki intravenske infuzije (kapalna infuzija) v času približno 60 minut.

### **Zdravljenje z zdravilom Cyramza bo začasno prekinjeno**

- če se pri vas razvije visok krvni tlak, dokler ne bo uravnan z antihipertenzivnimi zdravili;
- če imate težave s celjenjem rane, dokler se rana ne zaceli oziroma
- če je za vas načrtovana operacija, 4 tedne pred operacijo.

### **Zdravljenje z zdravilom Cyramza bo trajno prekinjeno**

- če v vaših arterijah nastane krvni strdek;
- če v vaši črevesni steni nastane luknjica;
- če se pri vas pojavi huda krvavitev;
- če se pri vas pojavi huda reakcija povezana z infuzijo;
- če se pri vas razvije visok krvni tlak, ki ga z zdravili ni mogoče nadzirati;
- če z urinom izločate večjo količino beljakovin od določene ali če se pri vas razvije huda bolezen ledvic (nefrotski sindrom);
- če pri vas nastanejo nenormalne cevi podobne povezave ali prehodi med notranjimi organi in kožo ali drugimi tkivi v telesu (fistula);
- če se pri vas pojavita zmedenost in/ali dezorientiranost, povezani s kroničnimi težavami z jetri;
- če se pri vas poslabša delovanje ledvic (v sklopu okvare jeter).

### **Če prejimate zdravilo Cyramza v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom**

Tudi paklitaksel in docetaksel se dajeta z intravensko infuzijo (kapalna infuzija) v času približno 60 minut. Če prejimate zdravilo Cyramza v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom na isti dan, boste najprej prejeli zdravilo Cyramza.

Količina paklitaksela ali docetaksela, ki ga potrebujete, je odvisna od površine vašega telesa. Vaš zdravnik ali bolnišnični farmacevt bo izračunal površino vašega telesa, tako da bo izmeril vašo višino in telesno maso ter določil pravi odmerek za vas. Priporočeni odmerek paklitaksela je 80 mg za vsak kvadratni meter (m<sup>2</sup>) površine vašega telesa enkrat na teden 3 tedne, ki jim sledi 1 teden brez zdravljenja.

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg na en kvadratni meter (m<sup>2</sup>) površine vašega telesa, enkrat na vsake 3 tedne. Če ste vzhodnoazijskega porekla, boste morda prejeli zmanjšan začetni odmerek docetaksela 60 mg na en m<sup>2</sup> površine vašega telesa, enkrat na vsake 3 tedne.

Preden boste prejeli infuzijo paklitaksela, bodo opravili krvne preiskave, s katerimi bodo preverili, ali je vaša krvna slika ustrezna in ali vaša jetra delujejo primerno.

Za več informacij preberite navodila za uporabo paklitaksela oziroma docetaksela.

#### **Če prejemate zdravilo Cyramza v kombinaciji s shemo FOLFIRI**

Kemoterapija FOLFIRI se daje z intravensko infuzijo po zaključku infuzije zdravila Cyramza. Preberite navodila za uporabo drugih zdravil, ki so del vašega zdravljenja, da boste videli, ali so primerna za vas. Če ste v dvomih, se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro posvetujte o tem, ali obstajajo razlogi, da ne bi smeli uporabljati teh zdravil.

#### **Če prejemate zdravilo Cyramza v kombinaciji z erlotinibom**

Preberite navodila za uporabo erlotiniba, da boste pridobili informacije o erlotinibu in izvedeli, ali je to zdravilo primerno za vas. Če ste v dvomih, se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro posvetujte o tem, ali obstajajo razlogi, da ne bi smeli uporabljati erlotiniba.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, ki so jih opazili med zdravljenjem z zdravilom Cyramza, **takoj** obvestite svojega zdravnika (glejte tudi **Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cyramza**):

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **luknjice v črevesni steni:** to je luknjica v želodcu ali črevesju. Simptomi vključujejo hude bolečine v trebuhu, slabost (bruhanje), vročino ali mrzlico.
- **huda krvavitev v črevesju:** simptomi lahko vključujejo izjemno utrujenost, šibkost, omotico ali spremembe v barvi vašega blata.
- **krvni strdki v arterijah:** arterijski krvni strdki lahko povzročijo srčni infarkt ali možgansko kap. Simptomi srčnega infarkta lahko vključujejo bolečino v prsnem košu ali občutek teže v prsnem košu. Simptomi možganske kapi lahko vključujejo nenadno otopelost ali šibkost roke, noge in obraza, občutke zmedenosti, težave z govorom ali razumevanjem drugih, nenadne težave s hojo ali izgubo ravnotežja ali koordinacije ali pa nenadno omotico.

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- bolezensko stanje možganov, imenovano sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije; simptomi lahko vključujejo krče (epileptične napade), glavobol, siljenje na bruhanje (navzeo), bruhanje, slepoto ali motnje zavesti, z visokim krvnim tlakom ali brez njega.

**Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:**

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutki utrujenosti ali šibkosti
- zmanjšanje števila belih krvničk (to lahko poveča tveganje za okužbo)
- okužbe
- driska
- izguba las
- krvavitev iz nosu
- vnetje ustne sluznice

- visok krvni tlak
- zmanjšanje števila rdečih krvničk, zaradi česar je koža lahko videti bleda
- otekanje dlani, stopal in nog zaradi zastajanja tekočine
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (krvne celice, ki sodelujejo pri strjevanju krvi)
- bolečina v trebuhu
- beljakovine v urinu (nenormalen urinski test)
- glavobol
- vnetje sluznic, npr. v prebavnem traktu in dihalnih poteh

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vročina, ki jo spremlja majhno število belih krvničk
- nizke ravni albumina v krvi
- reakcije, povezane z infuzijo
- izpuščaji
- pordelost, otekanje, odrevenelost/mravljincenje ali bolečina in/ali lupljenje kože na dlaneh in/ali stopalih (imenovano sindrom dlani in stopal)
- hripavost
- krvavitev v vaših pljučih
- nizke ravni natrija v krvi (hiponatriemija), ki lahko povzročijo utrujenost in zmedenost ali trzanje mišic
- krvaveče dlesni
- zmedenost in/ali dezorientiranost pri bolnikih s kroničnimi težavami z jetri
- zapora črevesa; simptomi lahko vključujejo zaprtje in bolečine v trebuhu
- premalo delujoča ščitnica, ki lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase (hipotiroidizem)
- nenormalna rast krvnih žil
- resna okužba (sepsa)
- nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija), ki lahko povzročijo šibkost mišic, trzanje ali nenormalen srčni ritem

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- srčna bolezen, pri kateri srčna mišica ne črpa krvi tako dobro, kot bi morala, kar povzroči zasoplost ter otekanje nog in stopal.

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nenormalno strjevanje krvi v majhnih krvnih žilah

**Neznano** (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov):

- širitev in oslabeitev stene krvnih žil ali raztrganje stene krvnih žil (anevrizme in disekcije arterij).

Zdravilo Cyramza lahko povzroči spremembe v laboratorijskih testih. Izmed zgoraj naštetih neželenih učinkov so to: zmanjšanje števila belih krvničk, zmanjšanje števila krvnih ploščic, nizke ravni albumina, kalija ali natrija v krvi, prisotnost beljakovin v urinu.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Cyramza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in na nalepki viala poleg oznake »uporabno do«. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

Ne zamrzujte in ne pretresajte raztopine za infundiranje. Ne dajajte raztopine, če opazite v njej delce ali obarvanost.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujete s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Cyramza

- Učinkovina je ramucirumab. En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat) vsebuje 10 mg ramucirumaba.
- Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg ramucirumaba.
- Ena 50-mililitrska viala vsebuje 500 mg ramucirumaba.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid, natrijev klorid, glicin (E640), polisorbit 80 (E433) in voda za injekcije (glejte poglavje 2 „Zdravilo Cyramza vsebuje natrij“).

### Izgled zdravila Cyramza in vsebina pakiranja

Koncentrat za raztopino za infundiranje (ali sterilni koncentrat) je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali nekoliko rumenkasta tekočina v stekleni viali z gumijastim zamaškom.

Zdravilo Cyramza je na voljo v pakiranjih po:

- 1 vialo z 10 ml
- 2 viali z 10 ml
- 1 vialo s 50 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

#### Proizvajalec

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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



**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Ne stresajte vial.

Pripravite raztopino za infundiranje z uporabo aseptične tehnike, da boste zagotovili sterilnost pripravljene raztopine.

Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Pred redčenjem preglejte vsebino vial in bodite pozorni na trdne delce in obarvanost (koncentrat za raztopino za infundiranje mora biti prozoren do rahlo opalescenten in brezbarven do nekoliko rumenkast brez vidnih delcev). V kolikor opazite trdne delce in obarvanost, zavrzite vialo.

Izračunajte odmerek in prostornino ramucirumaba, ki sta potrebna za pripravo raztopine za infundiranje. Viala vsebujejo bodisi 100 mg ali 500 mg ramucirumaba v obliki raztopine 10 mg/ml. Kot redčilo uporabljajte le 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Če uporabljate vnaprej napolnjene vsebnike za intravensko infuzijo

Glede na izračunano prostornino ramucirumaba odzemeti ustrezno prostornino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje iz napolnjenega 250-mililitrskega vsebnika za intravensko infuzijo. Aseptično prenesite izračunano prostornino ramucirumaba v vsebnik za intravensko infuzijo. Skupna končna prostornina v vsebniku mora znašati 250 ml. Vsebnik morate nežno obrniti, da zagotovite zadostno mešanje. NE ZAMRZUJTE IN NE PRETRESAJTE raztopine za infundiranje. NE redčite z drugimi raztopinami in ne infundirajte sočasno z drugimi elektroliti ali zdravili.

Če uporabljate prazne vsebnike za intravensko infuzijo

Aseptično prenesite izračunano prostornino ramucirumaba v prazen vsebnik za intravensko infuzijo. V vsebnik dodajte zadostno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, da bo skupna prostornina znašala 250 ml. Vsebnik morate nežno obrniti, da zagotovite zadostno mešanje. NE ZAMRZUJTE IN NE PRETRESAJTE raztopine za infundiranje. NE redčite z drugimi raztopinami in ne infundirajte sočasno z drugimi elektroliti ali zdravili.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po redčenju in pripravi. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev. Če opazite trdne delce, zavrzite raztopino za infundiranje.

Morebitno neuporabljeno učinkovino ramucirumab, ki ostane v viali, zavrzite, saj izdelek ne vsebuje antimikrobnih konzervansov.

Dajajte prek infuzijske črpalke. Za infuzijo morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo z 0,22-mikronskim filtrom, ki omejuje prehajanje beljakovin. Linijo morate ob koncu infundiranja sprati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.