

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cyramza 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Í einum ml af innrennslisþykkni, lausn eru 10 mg af ramúcírúmabi.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af ramúcírúmabi.

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 500 mg af ramúcírúmabi.

Ramúcírúmab er IgG1-einstofna mótEfni úr mönnum sem er framleitt með raðbrigða DNA erfðataekni í mÚsafrumum (NS0).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur um það bil 17 mg af natríum.

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur um það bil 85 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Þykknið er tært til lítilla ópallýsandi og litlaus til lítilla gul lausn, sýrustig 6,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Krabbamein í maga

Cyramza í samsettri meðferð með paclítaxeli er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið magakrabbamein eða kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga (gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) sem finna fyrir versnun sjúkdóms eftir fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínu og flúorópýrímidíni (sjá kafla 5.1).

Cyramza í einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið magakrabbamein eða kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga (gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) sem finna fyrir versnun sjúkdóms eftir fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínu eða flúorópýrímidíni, ef samsett meðferð með paclítaxeli er ekki viðeigandi (sjá kafla 5.1).

Krabbamein í ristli eða endaparmi

Cyramza í samsettri meðferð með FOLFIRI (írínótekan, fólínsýra og 5-flúoróúracíl) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (metastatic colorectal cancer, mCRC) þar sem sjúkdómurinn hefur versnað meðan á fyrri meðferð með bevacízúmabi, oxalíplatíni og flúorópýrímidínsambandi stóð eða eftir að henni lauk.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Cyramza í samsettri meðferð með erlotinibi er ætlað til fyrstu meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, með virkjandi stökkbreytingar í viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt (epidermal growth factor receptor, EGFR) og með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

Cyramza í samsettri meðferð með docetaxeli er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með staðbundið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og er langt gengið eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn hefur versnað eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd.

Lifrarfrumukrabbamein

Cyramza í einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem eru með alfa-fetóprótein (AFP) í sermi í þéttni sem nemur ≥ 400 ng/ml og hafa áður fengið meðferð með sorafenibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af krabbameinslækningum skulu hefja og hafa eftirlit með meðferð með ramúcírúmabi.

Skammtar

Magakrabbamein og kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga

Cyramza í samsettri meðferð með paclítaxeli

Ráðlagður skammtur af ramúcírúmabi er 8 mg/kg á degi 1 og degi 15, í 28 daga lotu, fyrir innrennsli með paclítaxeli. Ráðlagður skammtur af paclítaxeli, gefinn með innrennsli í bláæð, er 80 mg/m² á um það bil 60 mínútum á degi 1, degi 8 og degi 15 í 28 daga lotu. Áður en innrennsli með paclítaxeli er gefið hverju sinni skulu sjúklingar gangast undir heildar blóðfrumutalningu og blóðrannsókn til að meta lifrarstarfsemi. Í töflu 1 eru gefin upp viðmiðin sem þarf að ná fyrir hvert innrennsli með paclítaxeli.

Tafla 1: Viðmið sem þarf að uppfylla fyrir hverja gjöf á paclítaxeli

	Viðmið
Daufkyrningar	Dagur 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dagur 8 og 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Blóðflögur	Dagur 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dagur 8 og 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirúbín	$\leq 1,5$ x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN)
Aspartat amínótransferasi (AST)/Alanín amínótransferasi (ALT)	Engin meinvörp í lifur: ALT/AST ≤ 3 x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN) Meinvörp í lifur: ALT/AST ≤ 5 x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN)

Cyramza sem stakt lyf

Ráðlagður skammtur af ramúcírúmabi sem stakt lyf er 8 mg/kg á 2 vikna fresti.

Krabbamein í ristli eða endaparmi

Ráðlagður skammtur af ramúcírúmabi er 8 mg/kg með innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti, áður en FOLFIRI er gefið. Sjúklingar skulu gangast undir heildarblóðfrumutalningu áður en krabbameinslyfjameðferðin er hafin. Í töflu 2 eru viðmið sem þarf að ná áður en FOLFIRI meðferð er hafin.

Tafla 2: Viðmið sem þarf að ná áður en FOLFIRI er gefið

	Viðmið
Daufkyrningar	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Blóðflögur	$\geq 100 \times 10^9/l$
Eituráhrif á meltingarveg sem tengjast krabbameinslyfjameðferðinni	\leq Stig 1 (Viðmið Bandarísku Krabbameinstofnunarinnar fyrir aukaverkanir [NCI CTCAE])

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

Cyramza ásamt erlotinibi til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, með virkjandi stökkbreytingar í EGFR

Ráðlagður skammtur af ramúcírúmabi ásamt erlotinibi er 10 mg/kg á tveggja vikna fresti.

Ákvarða á með gilduðu (validated) prófi hvort stökkbreytingar séu til staðar í EGFR áður en meðferð með ramúcírúmabi og erlotinibi er hafin. Upplýsingar um skömmun og gjöf erlotinibs eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir erlotinib.

Cyramza ásamt docetaxeli til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platinusambönd

Ráðlagður skammtur af ramúcírúmabi er 10 mg/kg á degi 1 í 21 dags lotu, fyrir innrennsli docetaxels. Ráðlagður skammtur af docetaxeli er 75 mg/m² gefið með innrennsli í bláæð á u.þ.b. 60 mínútum á degi 1 í 21 dags lotu. Fyrir sjúklinga af austur-asískum uppruna á að íhuga að gefa minni upphafsskammta af docetaxeli, sem nema 60 mg/m², á degi 1 í 21 dags lotu. Sérstær ráðleggingar um skömmun docetaxels er að finna í upplýsingum um það lyf.

Lifrarfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af ramúcírúmabi sem einlyfjameðferð er 8 mg/kg á 2 vikna fresti.

Mælingar á alfa-fetópróteini (AFP) hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein

Ekki á að velja sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein til meðferðar með ramúcírúmabi nema þeir séu með þéttni AFP í sermi sem nemur ≥ 400 ng/ml samkvæmt gildaðri mæliaðferð fyrir AFP áður en meðferð hefst (sjá kafla 5.1).

Lengd meðferðar

Mælt er með því að meðferð sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Lyfjaforgjöf

Mælt er með lyfjaforgjöf með histamín H1-hemli (t.d. dífenhýdramíni) áður en innrennsli með ramúcírúmabi er gefið. Finni sjúklingur fyrir 1. eða 2. stigs innrennslistengdum viðbrögðum verður að gefa lyfjaforgjöf í öllum síðari innrennslum. Ef sjúklingur finnur aftur fyrir 1. eða 2. stigs

innrennslistengdum viðbrögðum skal gefa dexametasón (eða jafngildi þess); síðan skal veita lyfjaforgjöf í síðari innrennslum með eftirtöldum lyfjum eða jafngildum lyfjum: histamín H1-hemil í bláæð (t.d. dífenhýdramínhýdróklóríð), parasetamól og dexametasón.

Sjá skilyrði fyrir lyfjaforgjöf og frekari upplýsingar í upplýsingum um ávísun paclítaxels eða docetaxels, eftir því sem við á og lyfjanna í FOLFIRI.

Skammtaaðlögun fyrir ramúcírúmab

Innrennslistengd viðbrögð

Minnka skal innrennslishraða ramúcírúmabs um 50 % meðan á innrennslinu stendur og í öllum síðari innrennslum ef sjúklingurinn finnur fyrir 1. eða 2. stigs innrennslistengdum viðbrögðum. Hætta skal meðferð með ramúcírúmabi umsvifalaust og til frambúðar ef um er að ræða 3. eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4).

Háþrýstingur

Fylgjast á með blóðþrýstingi sjúklinga fyrir hverja gjöf á ramúcírúmabi og meðhöndla hann samkvæmt klínískum ábendingum. Gera skal tímabundið hlé á meðferð með ramúcírúmabi ef um er að ræða alvarlegan háþrýsting, eða þar til náðst hefur stjórn á honum. Ef um er að ræða læknisfræðilega marktækan háþrýsting, sem ekki er hægt að ná öruggum tókum á með blóðþrýstingslækkandi meðferð, skal hætta meðferð með ramúcírúmabi til frambúðar (sjá kafla 4.4).

Próteinmiga

Fylgjast skal með myndun eða versnun próteinmigu hjá sjúklingum í meðferð með ramúcírúmabi. Ef prótein í þvagi er $\geq 2+$ á þvagstrimli skal safna þvagi í 24 stundir. Ef gildi próteins í þvagi er ≥ 2 g/24 klst. skal gera tímabundið hlé á meðferð með ramúcírúmabi. Þegar próteingildið í þvagi er aftur orðið < 2 g/24 klst. skal halda meðferðinni áfram með minni skammti (sjá töflu 3). Mælt er með annarri skammtaminnkun (sjá töflu 3) ef próteingildið í þvagi verður aftur ≥ 2 g/24 klst.

Hætta skal meðferð með ramúcírúmabi til frambúðar ef gildi próteins í þvagi er > 3 g/24 klst. eða ef um er að ræða nýrungaheilkenni.

Tafla 3: Minnkun skammta af ramúcírúmabi við próteinmigu

Upphaflegur skammtur af ramúcírúmabi	Fyrsta skammtaminnkun í	Önnur skammtaminnkun í
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Áformuð skurðaðgerð eða seinkun sáragræðslu

Þegar skurðaðgerð er áformuð skal hætta meðferð með ramúcírúmabi tímabundið í að minnsta kosti 4 vikur fyrir aðgerðina. Ef upp koma vandamál við sáragræðslu skal hætta meðferð með ramúcírúmabi tímabundið eða þar til sárið hefur gróið að fullu (sjá kafla 4.4).

Varanlegt hlé

Gera skal varanlegt hlé á meðferð með ramúcírúmabi ef um er að ræða:

Alvarlegt slagæðasegarek (sjá kafla 4.4).

Rof í meltingarfærum (sjá kafla 4.4).

Alvarlega blæðingu: 3. eða 4. stigs blæðing samkvæmt NCI CTCAE (sjá kafla 4.4).

Sjálfsprottna myndun fístils (sjá kafla 4.4).

Lifrarheilakvilla (hepatic encephalopathy) eða lifrar- og nýrnaheilkenni (hepatorenal syndrome) (sjá kafla 4.4).

Skammtaáðlögun paclitaxels

Hægt er að minnka skammta af paclitaxeli eftir því hversu mikilli eiturverkun sjúklingurinn finnur fyrir. Við 4. stigs eiturverkun á blóð skv. NCI CTCAE eða 3. stigs eiturverkun, aðra en á blóð, sem tengist paclitaxeli er mælt með því að minnka skammtinn af paclitaxeli um 10 mg/m² í öllum síðari lotum. Önnur skammtaminnkun um 10 mg/m² er ráðlögð ef eiturverkanirnar eru viðvarandi eða koma aftur fram.

Skammtaáðlögun fyrir FOLFIRI

Minnka má skammta einstakra þátta FOLFIRI ef tiltekin eituráhrif koma fram. Breyta á skömmtum einstakra þátta FOLFIRI óháð öðrum þáttum hennar, eins og sýnt er í töflu 4. Í töflu 5 er sýnt hvernig seinka á skömmtum eða minnka skammta einstakra þátta FOLFIRI í næstu lotu hennar, miðað við hámarksalvarleika tiltekinna aukaverkana.

Tafla 4: Minnkun skammta einstakra þátta FOLFIRI

Þáttur FOLFIRI-meðferðarinnar ^a	Skammtastig			
	Upphaflegur skammtur	-1	-2	-3
Írínótekan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU hleðsluskammtur	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU innrennsli	2.400 mg/m ² á 46-48 klst	2.000 mg/m ² á 46-48 klst	1.600 mg/m ² á 46-48 klst	1.200 mg/m ² á 46-48 klst

^a 5-FU = 5-flúorouracíl.

Tafla 5: Skammtabreytingar á einstökum þáttum FOLFIRI vegna tiltekinna aukaverkana

Aukaverkun	NCI CTCAE stig	Skammtabreyting á degi 1 í næstu lotu eftir að aukaverkunin kom fram	
Niðurgangur	2	Ef niðurgangur hefur batnað þannig að hann er af stigi ≤ 1 á að minnka skammt af 5-FU um 1 skammtastig. Ef niðurgangur af stigi 2 kemur fram á ný á að minnka skammta af 5-FU og írínótekani um 1 skammtastig.	
	3	Ef niðurgangur hefur batnað þannig að hann er af stigi ≤ 1 á að minnka skammta af 5-FU og írínótekani um 1 skammtastig.	
	4	Ef niðurgangur hefur batnað þannig að hann er af stigi ≤ 1 á að minnka skammta af 5-FU og írínótekani um 2 skammtastig. Ef niðurgangur af stigi 4 batnar ekki þannig að hann nái stigi ≤ 1 á að gera hlé á gjöf 5-FU og írínótekans að hámarki í 28* daga þar til hann hefur náð stigi ≤ 1.	
Daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð		<u>Blóðfræðileg viðmið í töflu 2 eru uppfyllt</u>	<u>Blóðfræðileg viðmið í töflu 2 eru ekki uppfyllt</u>
	2	Engar skammtabreytingar	Minnka á skammta af 5-FU og írínótekani um 1 skammtastig
	3	Minnka á skammta af 5-FU og írínótekani um 1 skammtastig	Gera á hlé á gjöf 5-FU og írínótekans að hámarki í 28 daga* þar til aukaverkunin hefur náð stigi ≤ 1 og síðan minnka skammta af 5-FU og

			írínótekani um 1 skammtastig.
	4	Minnka á skammta af 5-FU og írínótekani um 2 skammtastig	Gera á hlé á gjöf 5-FU og írínótekans að hámarki í 28 daga* þar til aukaverkunin hefur náð stigi ≤ 1 og síðan minnka skammta af 5-FU og írínótekani um 2 skammtastig.
Munnbólga/Slímhúðarbólga	2	Ef munnbólga/slímhúðarbólga hefur batnað þannig að hún er af stigi ≤ 1 á að minnka skammt af 5-FU um 1 skammtastig. Ef munnbólga/slímhúðarbólga af stigi 2 kemur fram á ný á að minnka skammta af 5-FU um 2 skammtastig.	
	3	Ef munnbólga/slímhúðarbólga hefur batnað þannig að hún er af stigi ≤ 1 á að minnka skammt af 5-FU um 1 skammtastig. Ef munnbólga/slímhúðarbólga af stigi 3 batnar ekki þannig að hún nái stigi ≤ 1 á að gera hlé á gjöf 5-FU að hámarki í 28 daga* þar til hún hefur náð stigi ≤ 1 og síðan minnka skammta af 5-FU um 2 skammtastig.	
	4	Gera á hlé á gjöf 5-FU að hámarki í 28 daga* þar til aukaverkunin hefur náð stigi ≤ 1 og síðan minnka skammta af 5-FU um 2 skammtastig.	
Daufkyrningafæð með hita		<u>Blóðfræðileg viðmið í töflu 2 eru uppfyllt og hiti orðinn eðlilegur</u>	<u>Blóðfræðileg viðmið í töflu 2 eru ekki uppfyllt, en hiti orðinn eðlilegur</u>
		Minnka á skammta af 5-FU og írínótekani um 2 skammtastig.	Gera á hlé á gjöf 5-FU og írínótekans að hámarki í 28 daga* þar til aukaverkunin hefur náð stigi ≤ 1 og síðan minnka skammta af 5-FU og írínótekani um 2 skammtastig. Íhuga á að gefa vaxtarþátt (colony-stimulating factor) fyrir næstu lotu.

* 28 daga tímabilið hefst á 1. degi næstu lotu eftir að aukaverkunin kemur fram.

Skammtaáðlögun docetaxels

Hægt er að minnka skammta af docetaxeli eftir því hversu mikilli eiturverkun sjúklingurinn finnur fyrir. Sjúklingar sem fá annaðhvort daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafjölda < 500 frumur/mm³ lengur en í 1 viku, alvarleg eða uppsöfnuð viðbrögð í húð, eða önnur eituráhrif af stigi 3 eða 4 annars staðar en á blóðmynd meðan á meðferð með docetaxeli stendur eiga að gera hlé á meðferðinni þar til eituráhrifin hafa gengið til baka. Ráðlagt er að minnka skammta af docetaxeli um 10 mg/m² í öllum eftirfarandi lotum. Ef eituráhrifin eru viðvarandi eða koma fram á ný er ráðlagt að minnka skammta aftur um 15 mg/m². Í þeim tilfellum þegar um er að ræða sjúklinga af austur-asískum uppruna, sem fengu upphafsskammt sem nam 60 mg/m² eiga þeir að hætta meðferð með docetaxeli (sjá Skammtar).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í lykilorannsóknunum hafa takmarkaðar vísbendingar verið um að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er ráðlagt að minnka skammta (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með Cyramza hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Klínískar upplýsingar benda til þess að skammtaaðlögun sé ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að minnka skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með Cyramza hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Klínískar upplýsingar benda til þess að skammtaaðlögun sé ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf á ramúcírúmabi hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að minnka skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cyramza hjá börnum og unglingum (< 18 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en sökum takmarkaðra gagna er ekki hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Notkun ramúcírúmabs á ekki við hjá börnum við ábendingum um langt gengið magakrabbamein, kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga, kirtilkrabbamein í ristli eða endaparmi, lungnakrabbamein eða lifrarfrumukrabbamein.

Lyfjagjöf

Cyramza er til gjafar í bláæð: Eftir þynningu er Cyramza gefið sem innrennsli í bláæð á um það bil 60 mínútum. Ekki á að gefa það sem stakan skammt (bolus) eða inndælingu (push) í bláæð. Til að ná nauðsynlegum innrennslistíma, sem er u.þ.b. 60 mínútur, skal ekki fara yfir hámarks innrennslishraðann 25 mg/mínútu. Þess í stað skal auka innrennslistímann. Fylgjast skal með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur vegna einkenna um innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4) og tryggja að viðeigandi endurlífgunarbúnaður sé tiltækur.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð mega ekki nota ramúcírúmab ef holrúm eru í æxlum (tumour cavitation) eða þau eru nálægt stórum æðum (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Segarek í slagæðum

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um alvarlegt, í sumum tilfellum banvænt, slagæðasegarek (arterial thromboembolic events (ATE)), þ.m.t. hjartadrep, hjartastopp, heilablóðfall og blóðþurrð í

heila. Hætta skal notkun ramúcírumabs til frambúðar hjá sjúklingum sem fá alvarlegt slagæðasegarek (sjá kafla 4.2).

Rof í meltingarfærum

Meðferð með ramúcírumabi er meðferð sem hemur æðamyndun og hún gæti aukið hættu á rofi í meltingarfærum. Tilkynnt hefur verið um rof í meltingarfærum hjá sjúklingum sem fengu ramúcírumab. Hætta skal notkun ramúcírumabs til frambúðar hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarfærum (sjá kafla 4.2).

Alvarleg blæðing

Meðferð með ramúcírumabi er meðferð sem hemur æðamyndun og hún gæti aukið hættu á alvarlegri blæðingu. Hætta skal notkun ramúcírumabs til frambúðar hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs blæðingu (sjá kafla 4.2). Hafa skal eftirlit með blóðfrumutalningu og storkugildum hjá sjúklingum með sjúkdóma sem hafa tilhneigingu til að valda blæðingum og þeim sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða öðrum lyfjum samhliða sem auka hættu á blæðingum. Skima á fyrir æðahnútum í vélinda hjá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein og vísbendingar um háþrýsting í portæð eða sögu um blæðandi æðahnúta í vélinda og meðhöndla þá með venjulegum aðferðum áður en meðferð með ramúcírumabi er hafin.

Tilkynnt var um alvarlegar blæðingar í meltingarvegi, þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum með magakrabbamein í meðferð með ramúcírumabi ásamt paclítaxeli og hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum sem fengu ramúcírumab ásamt FOLFIRI.

Blæðing í lungum hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Sjúklingar með krabbamein af flöguþekjuuppruna eru í aukinni hættu á alvarlegum blæðingum í lungum, en þó sást ekki aukin tíðni lungnablæðinga af 5. stigi hjá sjúklingum með krabbamein af flöguþekjuuppruna sem fengu ramúcírumab í REVEL-rannsókninni. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem voru með með nýlegar lungnablæðingar (> 2,5 ml eða ljósrautt blóð), sem og sjúklingar með vísbendingar um holrúm í æxli við upphaf meðferðar óháð vefjafræðilegum uppruna, eða vísbendingar um ífarandi æxli eða æxli sem umlykur stórar æðar, voru útilokaðir frá þáttöku í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem fengu segavarnarmedferð af einhverju tagi voru útilokaðir úr klínísku rannsókninni REVEL á lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð og sjúklingar sem fengu langvarandi meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum eða blóðflöguhemjandi lyfjum voru útilokaðir frá þáttöku í klínísku rannsóknunum REVEL og RELAY á lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð. Notkun var leyfð á aspiríni í skömmtum allt að 325 mg/dag. (sjá kafla 5.1).

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum var greint frá eftirfarandi innrennslistengdum viðbrögðum sem komu fram með ramúcírumabi. Meirihluti tilvikanna kom fram við fyrsta eða annað innrennsli með ramúcírumabi, annaðhvort meðan á þeim stóð eða í kjölfar þeirra. Fylgjast ætti með ofnæmiseinkennum hjá sjúklingum meðan á innrennsli stendur. Á meðal einkenna voru kuldahrollur/skjálfti, bakverkur/-krampar, brjóstverkur og/eða þyngsli fyrir brjósti, hrollur, roði, mæði, önghljóð, súrefnisskortur og náladofi. Í alvarlegum tilvikum voru einkennin m.a. berkjukrampi, ofanslegilshraðtaktur og lágþrýstingur. Hætta skal notkun ramúcírumabs til frambúðar hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur

Tilkynnt var um aukna tíðni alvarlegs háþrýstings hjá sjúklingum sem fengu ramúcírumab samanborið við lyfleysu. Í flestum tilvikum náðist stjórn á háþrýstingi með því að nota hefðbundna meðferð við háþrýstingi. Sjúklingar sem voru með háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku í rannsóknunum: Ekki skal hefja meðferð með ramúcírumabi hjá slíkum sjúklingum fyrr en og nema náðst hafi stjórn á undirliggjandi háþrýstingi. Sjúklingar í meðferð með ramúcírumabi ættu að láta fylgjast með blóðþrýstingi. Gera skal tímabundið hlé á meðferð með ramúcírumabi ef um er að ræða alvarlegan háþrýsting, eða þar til náðst hefur að stjórna honum. Hætta skal meðferð með ramúcírumabi til frambúðar ef ekki næst læknisfræðilega marktæk stjórn á háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um tilvik afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem hafa fengið ramúcírumab. Meðal einkenna PRES geta verið flog, höfuðverkur, ógleði/uppköst, blinda eða breytt meðvitund, með eða án tengds háþrýstings. Hægt er að staðfesta greiningu PRES með myndgreiningu á heila (t.d. með segulómun). Hætta á notkun ramúcírumabs hjá sjúklingum sem fá PRES. Öryggi við að hefja á ný notkun ramúcírumabs hjá sjúklingum sem fá PRES en batnar er ekki þekkt.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Cyramza er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Seinkun sáragræðslu

Áhrifin af notkun ramúcírumabs hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarleg sár eða sár sem ekki gróa. Í rannsókn á dýrum kom fram að ramúcírumab seinkaði ekki sáragræðslu. Hins vegar skal gera hlé á meðferð með ramúcírumabi í að minnsta kosti 4 vikur fyrir áformaða skurðaðgerð þar sem ramúcírumab er meðferð sem hemur æðamyndun og henni fylgja hugsanlega skaðleg áhrif á sáragræðslu. Ákvörðunin um að hefja lyfjagjöf með ramúcírumabi að nýju eftir skurðaðgerð ætti að byggjast á klínísku mati á því hvort græðsla sára sé nægjanleg. Ef upp koma vandamál með sáragræðslu hjá sjúklingnum á meðferðartímanum skal hætta meðferð með ramúcírumabi þar til sárið hefur gróið að fullu (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Nota skal ramúcírumab með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur (Child-Pugh B eða C), skorpulifur með lifrarheilakvilla, klínískt marktækan skínuholsvökva af völdum skorpulifrar eða lifrar- og nýrnaheilkenni. Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um verkun og öryggi lyfsins hjá þessum sjúklingum. Eingöngu ætti að nota ramúcírumab hjá þessum sjúklingum ef hugsanlegur ávinningur meðferðar er metinn vega þyngra en hugsanleg hætta á stigvaxandi lifrabíln.

Tilkynnt var um lifrarheilakvilla (hepatic encephalopathy) með meiri tíðni hjá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein sem fengu ramúcírumab en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna lifrarheilakvilla. Ef lifrarheilakvilli eða lifrar- og nýrnaheilkenni (hepatorenal syndrome) koma fram á að hætta gjöf ramúcírumabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Í sameinuðum gögnum úr klínískum rannsóknum á ramúcírumabi var tilkynnt um hjartabilun með tölfraðilega meiri tíðni hjá sjúklingum sem fengu ramúcírumab samhliða ýmsum öðrum krabbameinslyfjum eða erlotinibi, borið saman við þá sem fengu eingöngu viðkomandi krabbameinslyf eða erlotinib. Ekki sást aukin tíðni hjartabilunar hjá sjúklingum sem fengu ramúcírumab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í klínískum rannsóknum á meðferð með lyfinu einu sér. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur hjartabilun sést við notkun ramúcírumabs, einkum ef lyfið er notað samhliða paclitaxeli. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og

einkenna hjartabilunar meðan á meðferð stendur og íhuga að gera hlé á meðferðinni ef klínísk ummerki eða einkenni hjartabilunar koma fram. Sjá kafla 4.8.

Fistill

Aukin hætta kann að vera á fistlamyndun hjá sjúklingum í meðferð með Cyramza. Hætta skal meðferð með ramúcírúmabi hjá sjúklingum sem fá fistla (sjá kafla 4.2).

Próteinmiga

Tilkynnt var um aukið nýgengi próteinmigu hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmab borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Fylgjast skal með myndun eða versnun próteinmigu hjá sjúklingum í meðferð með ramúcírúmabi. Ef prótein í þvagi er $\geq 2+$ áþvagstrimli skal safna þvagi í 24 stundir. Ef gildi próteins í þvagi er ≥ 2 g/24 klst. skal gera tímabundið hlé á meðferð með ramúcírúmabi. Þegar próteingildið í þvagi er aftur orðið < 2 g/24 klst. skal hefja meðferð aftur með lægri skammti. Mælt er með annarri skammtalækkun ef próteingildið í þvagi verður aftur ≥ 2 g/24 klst. Hætta skal meðferð með ramúcírúmabi alfarið ef próteingildi í þvagi er ≥ 3 g/24 klst eða ef nýrungaheilkenni kemur fram (sjá kafla 4.2).

Munnbólga

Tilkynnt var um aukna tíðni munnbólgu hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmab ásamt krabbameinslyfjum borið saman við þá sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjum. Veita á meðferð samkvæmt einkennum við fyrsta tækifæri ef munnbólga kemur fram.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15 til 29 ml/mín.) í meðferð með ramúcírúmabi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Sést hefur tilhneiging til minnkandi verkunar með hækkandi aldri hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmab ásamt docetaxel sem meðferð við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð, sem hafði versnað eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd (sjá kafla 5.1). Því á að meta samtímis kvilla (comorbidities) sem tengjast háum aldri, færnistuðli og líklegri þolon meðferðar með krabbameinslyfjum vandlega áður en meðferð er hafin hjá öldruðum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Við notkun ramúcírúmabs ásamt erlotinibi til fyrstu meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð, með virkjandi stökkbreytingar í EGFR, var tíðni aukaverkana af stigi 3 og alvarlegra aukaverkana af öllum stigum meiri hjá sjúklingum 70 ára og eldri en hjá sjúklingum yngri en 70 ára.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju 10 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur um það bil 85 mg af natríum í hverju 50 ml hettuglasi. Þetta jafngildir u.þ.b. 4 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir lyfja komu fram á milli ramúcírúmabs og paclítaxels. Þegar paclítaxel var gefið samhliða ramúcírúmabi hafði það engin áhrif á lyfjahvörf paclítaxels og sömuleiðis komu engin áhrif fram á lyfjahvörf ramúcírúmabs þegar það var gefið samhliða paclítaxeli. Lyfjahvörf írínótekans og virka umbrotsefnisins SN-38 voru óbreytt þegar það var gefið samhliða ramúcírúmabi. Þegar docetaxel eða erlotinib var gefið samhliða ramúcírúmabi hafði það engin áhrif á lyfjahvörf þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með Cyramza stendur og skal upplýsa þær um hugsanlegar hættur á meðgöngu og fyrir fóstur. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af meðferð með ramúcírúmabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ramúcírúmabs á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar sem æðamyndun er nauðsynleg fyrir meðgöngu og fósturþroska getur hömlun æðamyndunar, í kjölfar lyfjagjafar með ramúcírúmabi, haft skaðleg áhrif á meðgöngu, þ.m.t. á fóstrið. Aðeins skal nota Cyramza á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina réttlætir hugsanlega hættu á meðgöngunni. Ef sjúklingur verður barnshafandi í meðferð með ramúcírúmabi skal upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir framhald meðgöngunnar og hættu fyrir fóstrið. Cyramza er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ramúcírúmab skiljist út í brjóstamjólk. Útskilnaður í mjólk og frásog við inntöku er talið vera lítið. Þar sem ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti skal stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með Cyramza stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ramúcírúmabs á frjósemi manna. Byggt á dýrarannsóknnum er talið líklegt að frjósemi kvenna skerðist meðan á meðferð með ramúcírúmabi stendur (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cyramza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar finna fyrir einkennum sem hafa áhrif á einbeitingargetu þeirra og viðbragðshæfni er ráðlagt að þeir aki hvorki né noti vélar fyrr en einkennin hverfa.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tengdust meðferð með ramúcírúmabi (sem stakt lyf eða í samsettri meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð) voru:

- Rof í meltingarfærum (sjá kafla 4.4)
- Alvarlegar blæðingar í meltingarvegi (sjá kafla 4.4)
- Slagæðasegarek (sjá kafla 4.4)
- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (sjá kafla 4.4)

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum í einlyfjameðferð með ramúcírúmabi voru: útlímabjúgur, háþrýstingur, niðurgangur, kviðverkur, höfuðverkur, próteinmiga og blóðflagnafæð.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum í meðferð með ramúcírúmabi ásamt krabbameinslyfjum voru: þreyta/þróttleysi, daufkyrningafæð, niðurgangur, blóðnasir og munnbólga.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum í meðferð með ramúcírúmabi ásamt erlotinibi voru: sýkingar, niðurgangur, háþrýstingur, munnbólga, próteinmiga, hárlos og blóðnasir.

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflum 6 og 7 hér fyrir neðan eru taldar upp aukaverkanir sem komu fram í III. stigs klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og tengdust ramúcírúmabi annað hvort sem einlyfjameðferð við magakrabbameini eða lifrarfrumukrabbameini eða ásamt mismunandi krabbameinslyfjum eða erlotinibi til meðferðar við magakrabbameini, krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum eða lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð. Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan eftir MedDRA-líffæraflokkum.

Tíðnin hefur verið skilgreind á eftirfarandi hefðbundinn hátt í aukaverkunartöflunni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmab sem einlyfjameðferð í 3. stigs klínískum rannsóknum (REGARD, REACH-2 og sjúklingar í REACH sem voru með þéttni alfa-fetópróteins ≥ 400 ng/ml)

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ^a	Daufkyrningafæð ^a	
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumlækkun ^{a,b} Blóðnatríumlækkun ^a Lækkað gildi albúmíns í blóði ^a	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Lifrarheilakvilli ^c	
Æðar	Háþrýstingur ^{a,d}	Slagæðasegarek ^a	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðnasir	
Meltingarfæri	Kviðverkur ^{a,c} Niðurgangur	Garnateppa ^a	Rof á meltingarvegi ^a
Húð og undirhúð		Útbrot ^a	
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga ^{a,f}		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlimabjúgur	Innrennslistengd viðbrögð ^a	

^a Hugtökin vísa til flokks atvika sem lýsa læknisfræðilegu ástandi, en ekki endilega stökum tilvikum eða einstökum hugtökum.

^b Þar með talið blóðkalíumlækkun og lækkað gildi kalíums í blóði.

^c Byggt á REGARD-2 og REACH rannsóknunum (ramúcírúmab sem einlyfjameðferð við lifrarfrumukrabbameini). Þar með talið lifrarheilakvilli og lifrardá (hepatic coma).

^d Þar með talið hækkaður blóðþrýstingur og háþrýstingur.

^e Þar með talið kviðverkur, verkur í neðri hluta kviðarhols, verkur í efri hluta kviðarhols og verkur frá lifur.

^f Þar með talið eitt tilvik nýrungaheilkennis (nephrotic syndrome)

Tafla 7: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmað ásamt krabbameinslyfjum eða erlotinibi í 3. stigs klínískum rannsóknum (RAINBOW, REVEL, RAISE og RELAY)

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar ^{i,k}	Blóðsýking ^{a,b}	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð ^a Hvítfrumnafæð ^{a,c} Blóðflagnafæð ^a Blóðleysi ^j	Daufkyrningafæð með hita ^d	
Efnaskipti og næring		Lækkað gildi albúmíns í blóði ^a Blóðnatríumlækkun ^a	
Taugakerfi	Höfuðverkur ^j		
Hjarta			Hjartabilun
Æðar	Háþrýstingur ^{a,c}		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Lungnablæðing ^{i,l}	
Meltingarfæri	Munnbólga Niðurgangur	Blæðing frá meltingarvegi ^{a,f} Rof á meltingarvegi ^a Blæðing úr tannholdi ^j	
Húð og undirhúð	Hárlos ^j	Handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erthyrodysaesthesia syndrome) ^g	
Nýru og þvægfæri	Próteinmiga ^{a,h}		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ^{a,i} Bólga í slímhúð ^d Útlímabjúgur		

^a Hugtökin vísa til flokks atvika sem lýsa læknisfræðilegu ástandi, en ekki endilega stökum tilvikum eða einstökum hugtökum.

^b Byggt á RAINBOW-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt paclitaxeli).

^c Byggt á RAINBOW-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt paclitaxeli). Þar með talið hvítfrumnafæð og fækkun hvítra blóðfrumna.

^d Byggt á REVEL-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt docetaxeli).

^e Þar með talið hækkaður blóðþrýstingur, háþrýstingur og hjartavöðvakvilli vegna háþrýstings (hypertensive cardiomyopathy).

^f Byggt á RAINBOW-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt paclitaxeli) og RAISE-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt FOLFIRI). Þar með talið blæðing frá endaparmi, blóðugur niðurgangur, blæðing frá maga, blæðing frá meltingarvegi, blóðug uppköst, blóðugar hægðir, blæðandi gyllinæð, Mallory-Weiss heilkenni, sortusaur, blæðing frá vélinda, endaparmsblæðing og blæðing frá efri hluta meltingarveggar.

^g Byggt á RAISE-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt FOLFIRI).

^h Þar með talið tilvik nýrungaheilkennis (nephrotic syndrome).

ⁱ Byggt á RAINBOW-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt paclitaxeli) og REVEL-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt docetaxeli). Þar með talið þreyta og þröttleysi.

^j Byggt á RELAY-rannsókninni (ramúcírúmað ásamt erlotinibi).

^k Til sýkinga teljast öll kjörhugtök (preferred terms) í líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra. Meðal algengustu ($\geq 1\%$) sýkinga af stigi ≥ 3 voru lungnabólga, húðbeðsbólga, naglgerðisbólga (paronychia), húðsýking og þvægfærasýking.

¹ Þær með talið blóðhósti, blæðing frá barkakýli, fleiðruholsblóð (haemothorax) (banvænt tilvik varð) og lungnablæðing.

Klínískt marktækar aukaverkanir (þ.m.t. ≥ 3 . stigs) sem tengdar voru við meðferð sem hemur æðamyndun og komu fram hjá sjúklingum í meðferð með ramúcírúmabi, í öllum klínískum rannsóknum, voru: rof í meltingarfærum, innrennslistengd viðbrögð og próteinmiga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Ramúcírúmab ásamt FOLFIRI

Sú aukaverkun sem algengast var (≥ 1 %) að leiddi til þess að notkun ramúcírúmabs var hætt hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum sem fengu ramúcírúmab ásamt FOLFIRI í RAISE-rannsókninni var próteinmiga (1,5 %). Þær aukaverkanir sem algengast var (≥ 1 %) að leiddi til þess að notkun eins eða fleiri einstakra þátta FOLFIRI var hætt voru daufkýrningafæð (12,5 %), blóðflagnafæð (4,2 %), niðurgangur (2,3 %) og munnbólga (2,3 %). Sá þáttur FOLFIRI sem oftast var hætt að nota var hleðsluskammtur af 5-FU.

Aukaverkanir af öðrum uppruna

Tafla 8: Aukaverkanir sem tengjast ramúcírúmabi og tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur (MedDRA)	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Blóðæðaæxli (haemangioma)			
Blóð og eitlar			Blóðstorku-smáæðakvilli	
Innkirtlar	Vanstarfsemi skjaldkirtils			
Taugakerfi			Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)	
Hjarta				Hjartabilun ^a
Æðar				Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Raddtruflanir			

^a Eftir markaðssetningu lyfsins hefur hjartabilun sést við notkun ramúcírúmabs, einkum ef lyfið er notað samhliða paclitaxeli. Sjá kafla 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Börn

Engin ný öryggisatriði komu í ljós við einlyfjameðferð með ramúcírúmabi hjá takmörkuðum fjölda barna í I4T-MC-JVDA rannsókninni (sjá kafla 5.1). Hjá einum sjúklingi í rannsókninni kom fram

vaxandi breikkun neðri vaxtarlínu lærleggs (distal femoral growth plate). Ekki er vitað hvaða áhrif þetta hefur á vöxt. Ekki var tilkynnt um nein ný öryggisatriði hjá þeim takmarkaða fjölda barna sem fengu meðferð með ramúcírúmabi í samsettri meðferð í J1S-MC-JV02 rannsókninni (sjá kafla 5.1).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun hjá mönnum. Cyramza hefur verið gefið í 1. stigs rannsókn í skömmtum sem nema allt að 10 mg/kg á tveggja vikna fresti án þess að hæsta þolanlega skammti hafi verið náð. Við ofskömmtun skal veita stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf (antineoplastic agents), VEGF/VEGFR-blokkar, ATC-flokkur: L01FG02.

Verkunarháttur

VEGF-2-viðtaki (viðtaki 2 fyrir æðapelsvaxtarþátt (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)) er helsta boðleið fyrir æðamyndun af völdum VEGF. Ramúcírúmab er mannamótefni sem binst sértækt við VEGF-2-viðtaka og hindrar bindingu VEGF-A, VEGF-C og VEGF-D við hann. Afleiðingin er sú að ramúcírúmab hindrar virkjun VEGF-2-viðtaka vegna bindingar þessara boðefna og þar með einnig öll síðari skref í boðferlinu, þ.m.t. p44/p42 próteínkínasa sem virkjast af stökkbreytandi efnum, og kemur þannig í veg fyrir fjölgun og íferð æðapelsfrumna úr mönnum af völdum slíkra efna.

Verkun og öryggi

Magakrabbamein

RAINBOW-rannsóknin

RAINBOW-rannsóknin, sem var alþjóðleg, slembuð, tvíblind rannsókn á Cyramza ásamt paclítaxeli með samanburði við lyfleysu ásamt paclítaxeli, var gerð hjá 665 sjúklingum sem voru með staðbundið, endurtekið og óskurðtækt magakrabbamein eða magakrabbamein með meinvörpum (þ.m.t. kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga) eftir krabbameinslyfjameðferð með platínu og flúorópýrímidíni, með eða án antracýclíns. Aðalmælibreytan var heildarlífur og aukamælibreytur voru m.a. lífun án versunar og heildarsvörunartíðni. Þátttökuskilyrði voru versnun sjúkdóms meðan á fyrstu meðferð stóð eða innan 4 mánaða eftir síðasta skammt þeirrar meðferðar, auk þess sem ECOG-færnistuðull þurfti að vera 0-1. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með Cyramza ásamt paclítaxeli (n = 330) eða lyfleysu ásamt paclítaxeli (n = 335). Slembiröðuninni var lagskipt eftir landsvæðum, tíma að versnun frá upphafi fyrstu meðferðar (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir) og mælanleika sjúkdóms. Cyramza 8 mg/kg eða lyfleysa var gefið með innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti (á dögum 1 og 15) í 28 daga meðferðarlotu. Paclítaxel 80 mg/m² var gefið með innrennsli í bláæð á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

Meirihluti sjúklinganna (75 %) sem var slembiraðað í rannsókninni fékk fyrst samsetta meðferð með platínu og flúorópýrímidíni, án antracýclíns. Hinir (25 %) fengu fyrst samsetta meðferð með platínu og flúorópýrímidíni, með antracýclíni. Tveir þriðju hlutar sjúklinganna fundu fyrir versnun sjúkdóms meðan þeir voru ennþá í fyrstu meðferð (66,8 %). Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar voru yfirleitt sams konar í báðum hópum: Miðgildi aldurs var 61 ár; 71 % sjúklinganna voru karlmenn; 61 % voru hvítir, 35 % asískir; ECOG PS-færnismat var 0 hjá 39 % sjúklinga og 1 hjá 61 % sjúklinga; 81 % sjúklinga voru með mælanlegan sjúkdóm og 79 % sjúklinga voru með magakrabbamein; 21 % voru með kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga. Meirihluti sjúklinganna (76 %) hafði fundið fyrir versnun sjúkdóms innan 6 mánaða frá upphafi fyrstu meðferðar. Hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt paclítaxeli var miðgildi meðferðartíma 19 vikur og 12 vikur hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt paclítaxeli. Miðgildi hlutfalls áætlaðra skammta

sem voru gefnir var 98,6 % fyrir Cyramza og 99,6 % fyrir lyfleysu. Miðgildi hlutfalls áætlaðra skammta af paclítaxeli sem voru gefnir var 87,7 % fyrir hópinn sem fékk Cyramza ásamt paclítaxeli og 93,2 % fyrir hópinn sem fékk lyfleysu ásamt paclítaxeli. Svipað hlutfall sjúklinga hætti meðferð vegna aukaverkana í báðum hópnum: 12 % sjúklinga sem fengu Cyramza ásamt paclítaxeli en 11 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt paclítaxeli. 47,9 % sjúklinga sem fengu Cyramza ásamt paclítaxeli og 46,0 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt paclítaxeli fengu almenna krabbameinsmeðferð eftir að meðferð var hætt.

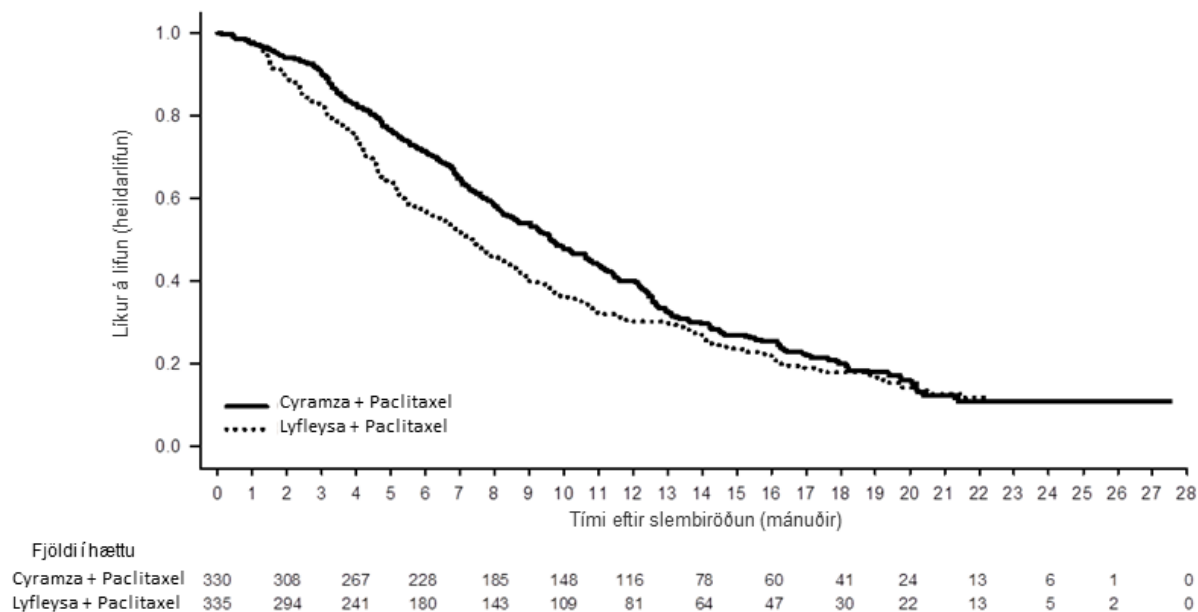
Heildarlifun var tölfræðilega marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt paclítaxeli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt paclítaxeli (áhættuhlutfall 0,807; 95 % öryggisbil: 0,678 til 0,962; $p = 0,0169$). Miðgildi lifunar var 2,3 mánuðum lengra hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt paclítaxeli: 9,63 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt paclítaxeli og 7,36 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt paclítaxeli. Lifun án versnunar var tölfræðilega marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt paclítaxeli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt paclítaxeli (áhættuhlutfall 0,635; 95 % öryggisbil: 0,536 til 0,752; $p < 0,0001$). Miðgildi lifunar án versnunar var 1,5 mánuðum lengra hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt paclítaxeli: 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt paclítaxeli og 2,9 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt paclítaxeli. Hlutlæg svörunartíðni (full svörun [CR] + svörun að hluta [PR]) var tölfræðilega marktækt betri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt paclítaxeli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt paclítaxeli (líkindahlutfall 2,140; 95 % öryggisbil: 1,499 til 3,160; $p = 0,0001$). Heildarsvörunartíðni í hópnum sem fékk Cyramza ásamt paclítaxeli var 27,9 % og 16,1 % í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt paclítaxeli. Ávinningur varðandi heildarlifun og lifun án versnunar sást hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sem skipt var eftir aldri, kyni og kynþætti og í flestum öðrum fyrirfram skilgreindum undirhópum. Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun – þýði samkvæmt meðferðaráætlun

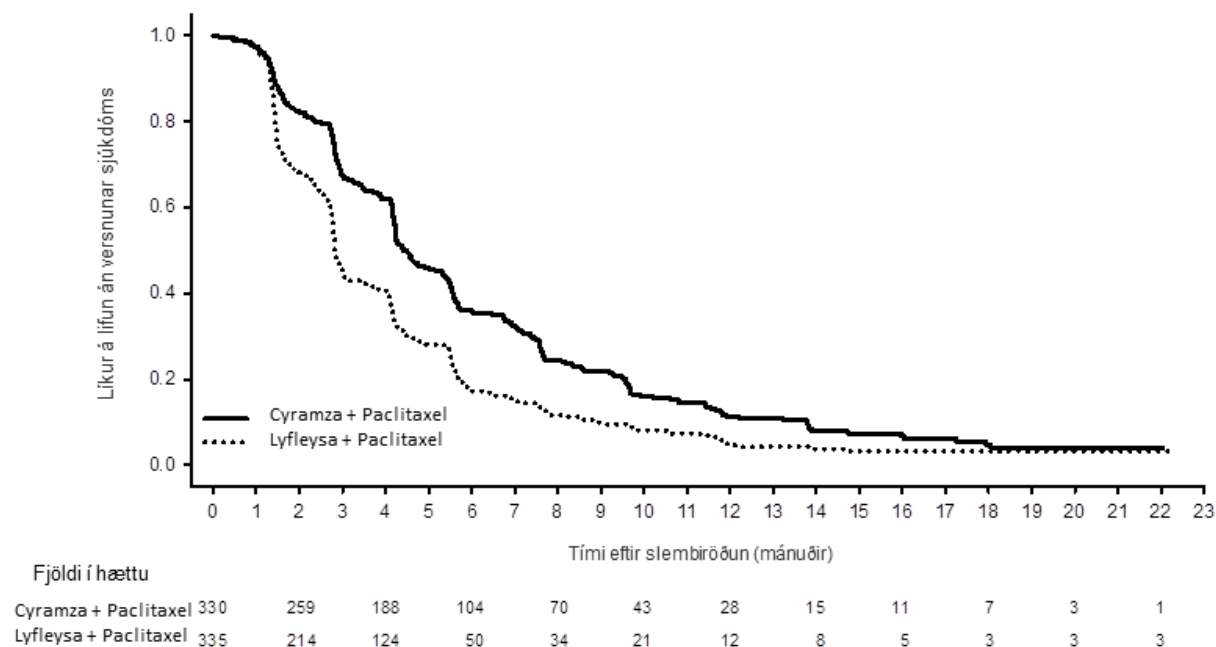
	Cyramza ásamt paclítaxeli N = 330	Lyfleysa ásamt paclítaxeli N = 335
Heildarlifun, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	0,0169	
Lifun án versnunar, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni (CR +PR)		
Prósenthlutfall (95 % CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Líkindahlutfall	2,140 (1,449; 3,160)	
p-gildi, lagskipt CMH-próf	0,0001	

Skammstafanir: CI = öryggisbil, CR= full svörun, PR= hlutasvörun, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel-próf

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit sem sýnir heildarlifun með Cyramza ásamt paclítaxeli samanborið við lyfleysu ásamt paclítaxeli í RAINBOW-rannsókninni



Mynd 2: Kaplan-Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar með Cyramza ásamt paclítaxeli samanborið við lyfleysu ásamt paclítaxeli í RAINBOW-rannsókninni



REGARD-rannsóknin

REGARD-rannsóknin, fjölþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind rannsókn á Cyramza með samanburði við lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð, var gerð hjá 355 sjúklingum sem voru með staðbundið, endurtekið og óskurdækt magakrabbamein eða magakrabbamein með meinvörpum (þ.m.t. kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga) eftir krabbameinslyfjameðferð með platínu- eða flúorópýrímidíni. Aðalmælibreytan var heildarlifun og aukamælibreytur voru m.a. lifun án versnunar. Þátttökuskilyrði voru versnun sjúkdóms meðan á fyrstu meðferð við sjúkdómi með meinvörpum stóð

eða innan 4 mánaða eftir síðasta skammt þeirrar meðferðar, eða versnun sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan 6 mánaða eftir síðasta skammt viðbótarmeðferðarinnar, auk þess sem ECOG-færnistuðull þurfti að vera 0-1. Skilyrði var að gildi gallrauða væri $\leq 1,5$ mg/dl og gildi AST og ALT væru ≤ 3 -föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN), eða ≤ 5 -föld efri mörk eðlilegra gilda ef meinvörp voru til staðar í lifur.

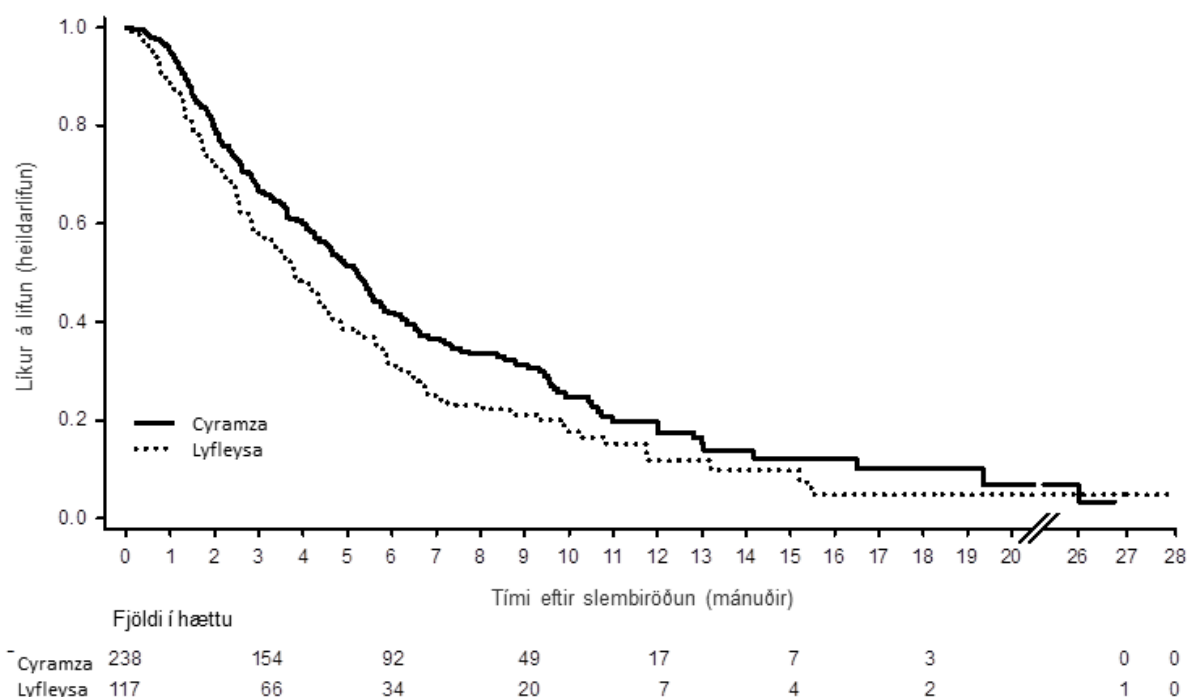
Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Cyramza 8 mg/kg (n = 238) eða lyfleysu (n = 117) með innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti. Slembiröðuninni var lagskipt eftir þyngdartapi síðustu 3 mánuði á undan (≥ 10 % samanborið við < 10 %), landsvæðum og staðsetningu frumæxlisins (í maga eða á mótum vélinda og maga). Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins voru svipaðir í rannsóknarhópunum við upphaf rannsóknarinnar. 72 % sjúklinga voru með ECOG færnistuðul 1. Engir sjúklingar með skorpulifur í Child-Pugh flokki B eða C voru teknir inn í REGARD-rannsóknina. Ellefu prósent sjúklinga sem fengu Cyramza og 6 % sjúklinga sem fengu lyfleysu hættu í meðferðinni vegna aukaverkana. Heildarlifun var tölfræðilega marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza en sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall [HR] 0,776; 95 % öryggisbil [CI]: 0,603 til 0,998; p = 0,0473), sem samsvarar 22 % minni hættu á dauðsfalli og aukningu á miðgildi lifunar í 5,2 mánuði fyrir Cyramza úr 3,8 mánuðum fyrir lyfleysu. Lifun án versnunar var tölfræðilega marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall 0,483; 95 % öryggisbil: 0,376 til 0,620; p < 0,0001), sem samsvarar 52 % minni hættu á versnun eða dauðsfalli og aukningu á miðgildi lifunar án versnunar í 2,1 mánuð fyrir Cyramza úr 1,3 mánuðum fyrir lyfleysu. Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun – þýði samkvæmt meðferðaráætlun

	Cyramza N = 238	Lyfleysa N = 117
Heildarlifun, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	0,0473	
Lifun án versnunar, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	< 0,0001	
Hlutfall lifunar án versnunar eftir 12 vikur (95 % CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Skammstafanir: CI = öryggisbil

Mynd 3: Kaplan-Meier línurit sem sýnir heildarlifun með Cyramza samanborið við lyfleysu í REGARD-rannsókninni



Talið er ólíklegt að Cyramza hafi skaðleg eða engin áhrif hjá sjúklingum með HER2-jákvætt magakrabbamein, byggt á takmörkuðum upplýsingum úr REGARD rannsókninni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga og sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með trastúzumabi (í RAINBOW rannsókninni). Greining gerð eftir lok rannsóknar (*Post hoc*) á ólagskiptum undirhópi sjúklinga úr RAINBOW rannsókninni, benti til ávinnings á lifun hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með trastúzumabi ($n = 39$) (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) og einnig ávinnings á lifun án versunar sjúkdóms (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Krabbamein í ristli eða endaparmi

RAISE-rannsóknin

RAISE-rannsóknin var alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind rannsókn þar sem borin var saman notkun Cyramza ásamt FOLFIRI og lyfleysu ásamt FOLFIRI hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á fyrstu meðferð með bevacízumabi, oxaliplatíni og flúorópýrimidíni stóð eða eftir að henni lauk. Sjúklingar þurftu að vera með ECOG færnistuðulinn 0 eða 1 og sjúkdómurinn þurfti að hafa versnað innan 6 mánaða eftir síðasta skammt af fyrstu meðferð. Sjúklingar þurftu að hafa fullnægjandi lifrarstarfsemi, nýrnastarfsemi og blóðstorknun. Sjúklingar með sögu um arfgenga eða áunna blæðinga- eða storkukvilla sem ekki hafði náðst stjórn á, nýlega sögu um alvarlega (≥ 3 stigs) blæðingu eða sögu um segamyndun í slagæð á síðustu 12 mánuðum fyrir slembiröðun voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar voru einnig útilokaðir ef þeir höfðu fengið eitthvað af eftirfarandi: segamyndun í slagæð, 4. stigs háþrýsting, 3. stigs próteinmigu, 3.-4. stigs blæðingu eða rof í þörmum meðan á fyrstu meðferð með bevacízumabi stóð.

Alls var 1072 sjúklingum slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort Cyramza 8 mg/kg (n = 536) eða lyfleysu (n = 536) ásamt FOLFIRI. Öll lyf voru gefin í bláæð. FOLFIRI meðferðin fólst í: 180 mg/m² skammti af írinótekani sem gefinn var á 90 mínútum ásamt 400 mg/m² skammti af fólínsýru sem gefinn var samtímis á 120 mínútum, fylgt eftir af 400 mg/m² hleðsluskammti af 5-flúoróúracíli (5-FU) sem gefinn var á 2 til 4 mínútum og síðan fylgt eftir af 2400 mg/m² skammti af 5-FU sem gefinn var með samfelldu innrennsli á 46 til 48 klukkustundum. Meðferðin var endurtekin á 2 vikna fresti hjá báðum meðferðarhópum. Sjúklingar sem þurftu að hætta að fá einhvern þátt meðferðarinnar vegna aukaverkana fengu að halda áfram meðferð með hinum þáttum meðferðarinnar þar til sjúkdómurinn versnaði eða eituráhrif urðu óásættanleg. Aðalmælibreytan var heildarlifun og meðal viðbótarmælibreyta voru lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlæg svörunartíðni og lífsgæði, sem mæld voru með EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 spurningalistanum. Slembiröðun var lagskipt eftir heimshlutum, KRAS-stöðu æxlisins (stökkbreytt eða óbreytt (wild-type)) og tíma til versnunar sjúkdóms frá upphafi fyrstu meðferðar (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir).

Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni sjúklinga sem ætlunin var að meðhöndla voru svipuð í báðum hópum við upphaf rannsóknarinnar. Miðgildi aldurs var 62 ár og voru 40 % sjúklinganna ≥ 65 ára; 57 % sjúklinganna voru karlmenn; 76 % voru hvítir og 20 % asískir; 49 % sjúklinga voru með ECOG færnistuðulinn 0; 49 % sjúklinga voru með æxli með KRAS-stökkbreytingu og hjá 24 % sjúklinga var tími til versnunar sjúkdóms frá upphafi fyrstu meðferðar < 6 mánuðir. 54 % sjúklinga sem fengu Cyramza ásamt FOLFIRI og 56 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt FOLFIRI fengu almenna krabbameinsmeðferð eftir að hafa hætt notkun rannsóknarlyfja.

Heildarlifun var tölfræðilega marktækt betri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt FOLFIRI en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt FOLFIRI (áhættuhlutfall 0,844; 95 % öryggismörk: 0,730 til 0,976; p = 0,0219). Miðgildi lifunar var 1,6 mánuðum lengra í hópnum sem fékk Cyramza ásamt FOLFIRI: 13,3 mánuðir í hópnum sem fékk Cyramza ásamt FOLFIRI og 11,7 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt FOLFIRI. Lifun án versnunar sjúkdóms var tölfræðilega marktækt betri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt FOLFIRI en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt FOLFIRI (áhættuhlutfall 0,793; 95 % öryggismörk: 0,697 til 0,903; p = 0,0005). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 1,2 mánuðum lengra í hópnum sem fékk Cyramza ásamt FOLFIRI: 5,7 mánuðir í hópnum sem fékk Cyramza ásamt FOLFIRI og 4,5 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt FOLFIRI. Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 11 og myndum 4 og 5.

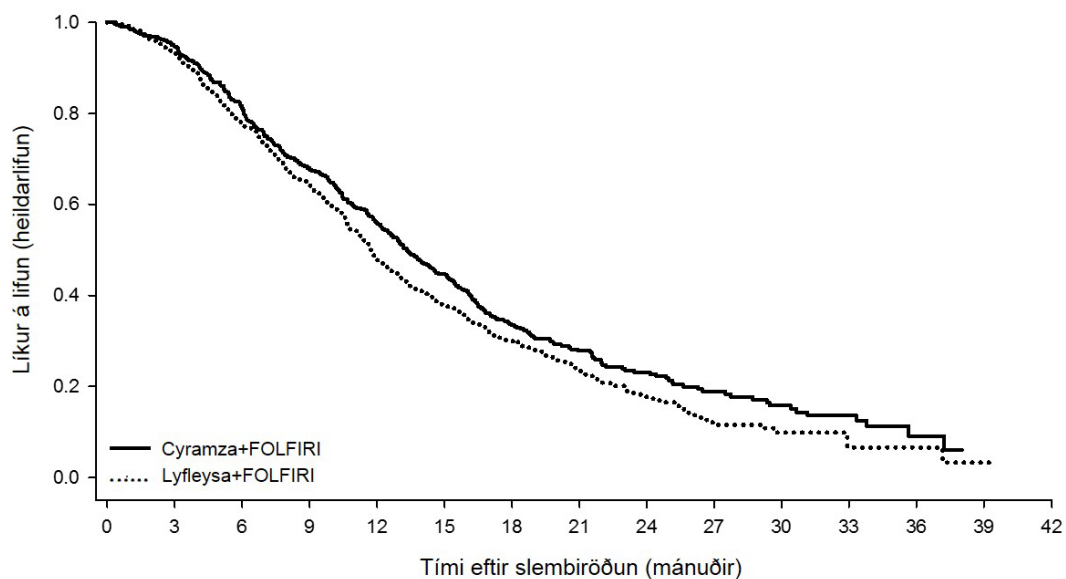
Gerð var fyrirfram skilgreind greining á heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms eftir lagskiptingu þýðisins. Áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,82 (95 % öryggismörk: 0,67 til 1,0) hjá sjúklingum með æxli með óbreytt KRAS og 0,89 (95 % öryggismörk: 0,73 til 1,09) hjá sjúklingum með æxli með stökkbreytt KRAS. Hjá sjúklingum þar sem tími til versnunar sjúkdóms frá upphafi fyrstu meðferðar var ≥ 6 mánuðir var áhættuhlutfall heildarlifunar 0,86 (95 % öryggismörk: 0,73 til 1,01), en hjá sjúklingum þar sem tími til versnunar sjúkdóms frá upphafi fyrstu meðferðar var < 6 mánuðir var áhættuhlutfall heildarlifunar 0,86 (95 % öryggismörk: 0,64 til 1,13). Fyrirfram skilgreind greining á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá undirhópum eftir aldri (< 65 og ≥ 65 ára), kyni, kynþætti, ECOG færnistuðli (0 eða ≥ 1), fjölda líffæra með sjúkdómi, meinvörpum eingöngu í lifur, staðsetningu frumæxlis (í ristli eða endaparmi) og þéttni krabbameinsvísisins CEA (carcinoembryonic antigen) (< 200 µg/l, ≥ 200 µg/l) sýndi betri árangur hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt FOLFIRI en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt FOLFIRI. Í 32 af 33 fyrirfram skilgreindum greiningum á undirhópum var áhættuhlutfallið < 1,0. Eina undirhópagreiningin þar sem áhættuhlutfallið var > 1 var hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað < 3 mánuðum eftir upphaf fyrstu meðferðar með bevacízumabi (áhættuhlutfall 1,02 [95 % öryggismörk: 0,68 til 1,55]). Hjá þessum eina undirhópi má búast við illvígum sjúkdómi sem svarar fyrstu meðferð tiltölulega illa. Hjá báðum meðferðarhópum kom fram að sjúklingar með daufkyrningafæð á einhverju stigi mældust með lengra miðgildi heildarlifunar en þeir sem ekki fengu daufkyrningafæð. Lenging á miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með daufkyrningafæð af einhverju stigi, var meiri hjá þeim sjúklingum sem fengu ramúcirúmab (16,1 mánuðir) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (12,6 mánuðir). Miðgildi heildarlifunar hjá þeim sem ekki fengu daufkyrningafæð var 10,7 mánuðir hjá báðum hópum.

Tafla 11: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun – þýði samkvæmt meðferðaráætlun

	Cyramza ásamt FOLFIRI N = 536	Lyfleysa ásamt FOLFIRI N = 536
Heildarlifun, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	0,022	
Lifun án versnunar, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	< 0,001	

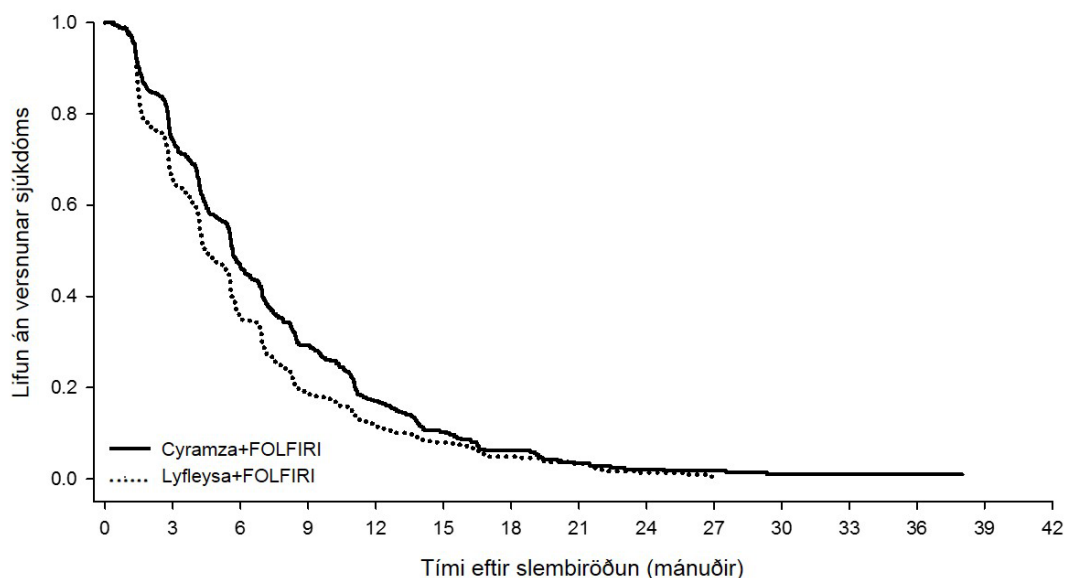
Skammstafanir: CI = öryggisbil

Mynd 4: Kaplan-Meier línurit sem sýnir heildarlifun með Cyramza ásamt FOLFIRI samanborið við lyfleysu ásamt FOLFIRI í RAISE-rannsókninni



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

Mynd 5: Kaplan-Meier línurit sem sýnir lifun án versunar með Cyramza ásamt FOLFIRI samanborið við lyfleysu ásamt FOLFIRI í RAISE-rannsókninni



Fjöldi í hættu	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Cyramza+FOLFIRI	536	381	234	142	77	38	20	11	6	5	2	1	1	0	0
Lyfleysa+FOLFIRI	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0

Hlutlæg svörunartíðni var svipuð hjá báðum meðferðarhópum (13,4 % í hópnum sem fékk ramúcírúmaþ ásamt FOLFIRI en 12,5 % í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt FOLFIRI). Tíðni þess að stjórn næðist á sjúkdómnum (tíðni algerrar svörunar að viðlagðri tíðni hlutasvörunar og tíðni stöðugs sjúkdóms) var tölulega hærri hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmaþ ásamt FOLFIRI (74,1 %) en hjá

sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt FOLFIRI (68,8 %). Sjúklingar í hópnum sem fékk ramúcírumab ásamt FOLFIRI tilkynntu um tímabundna minnkun lífsgæða samanborið við sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt FOLFIRI á flestum kvörðum EORTC QLQ-C30 spurningalistans. Eftir fyrsta mánuð meðferðarinnar kom munur milli meðferðarhópa aðeins fram í fáum tilvikum.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

RELAY-rannsóknin

RELAY var alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind 3. stigs rannsókn á Cyramza ásamt erlotinibi, borið saman við lyfleysu ásamt erlotinibi, þar sem 449 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við lungnakrabbameini með meinvörpum, sem ekki var af smáfrumugerð en var með úrfellingu á táknröð (exon) 19 eða virkjandi stökkbreytingu (L858R) í táknröð 21 í geni fyrir viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt (epidermal growth factor receptor, EGFR) við upphaf rannsóknarinnar, var slembiraðað í hlutföllunum 1:1. Gjaldgengir sjúklingar voru með ECOG færnistuðul 0 eða 1. Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi eða þekktar T790M stökkbreytingar í EGFR við upphaf rannsóknarinnar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar í mikilli hættu á blæðingum eða hjarta- og æðakvillum, þ.m.t. þeir sem höfðu fengið segamyndun í slagæð innan 6 mánaða fyrir inntöku í rannsóknina, voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

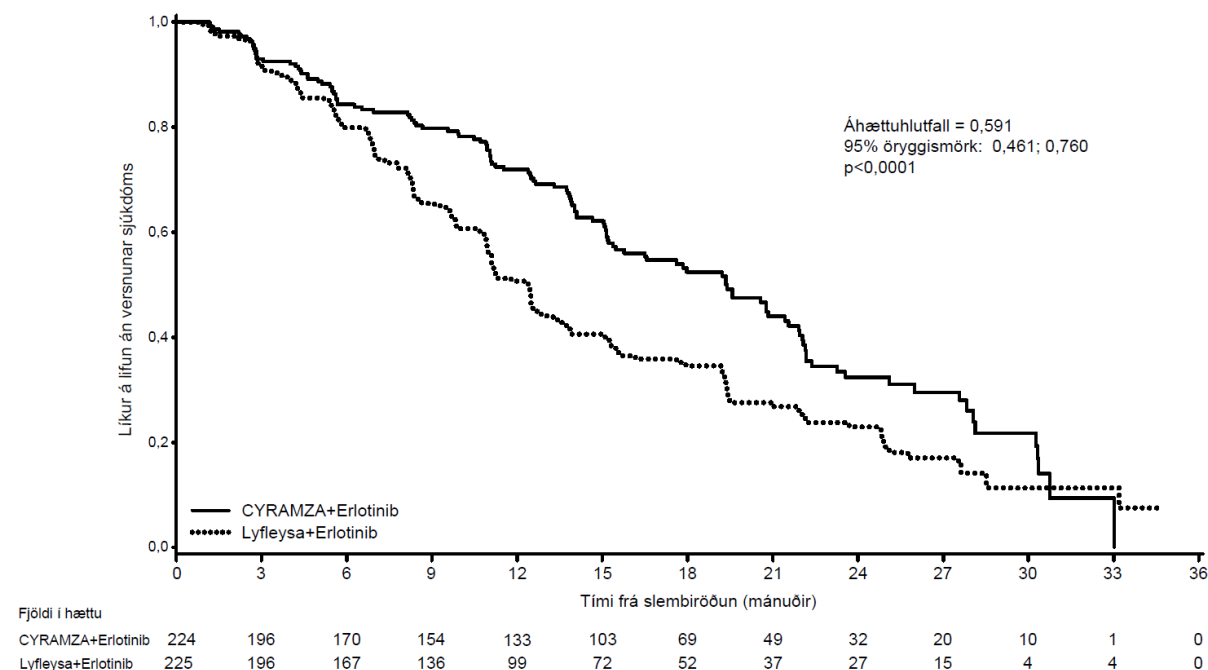
Lýðfræðilegar breytur og einkenni voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópum við upphaf rannsóknarinnar. 77 % sjúklinga voru af asískum uppruna og 22 % af hvítum kynstofni. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Cyramza ásamt erlotinibi var lifun án versnunar sjúkdóms tölfraðilega marktækri lengri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt erlotinibi (tafla 12). Sambærilegar niðurstöður fengust í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum með úrfellingu á táknröð 19 og stökkbreytingu (L858R) í táknröð 21, eftir aldri, kynþætti (áhættuhlutfall fyrir hvítan kynstofn: 0,618, áhættuhlutfall fyrir sjúklinga af asískum uppruna: 0,638) og eftir því hvort sjúklingar reyktu eða höfðu aldrei reykt. Gögn um heildarlifun voru ófullbúin þegar lokagreining á lifun án versnunar sjúkdóms var framkvæmd (17,6 % tilbúin). Niðurstöður varðandi verkun úr RELAY-rannsókninni eru sýndar í töflu 12 og á mynd 6.

Tafla 12: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun í RELAY-rannsókninni – þýði samkvæmt meðferðaráætlun

	Cyramza ásamt erlotinibi N = 224	Lyfleysa ásamt erlotinibi N = 225
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Fjöldi tilvika (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Miðgildi – mánuðir (95 % öryggismörk)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Áhættuhlutfall (95 % öryggismörk)	0,591 (0,461; 0,760)	
Lagskipt Log-rank p-gildi	< 0,0001	
Áfangagreining á heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Miðgildi – mánuðir (95 % öryggismörk)	NR	NR
Áhættuhlutfall (95 % öryggismörk)	0,832 (0,532; 1,303)	
Lagskipt Log-rank p-gildi	0,4209	
Hlutlæg svörunartíðni (alger svörun + hlutasvörun)		
Tíðni – prósent (95 % öryggismörk)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
Alger svörun, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
Hlutasvörun, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Lengd svörunar		
Fjöldi tilvika (%)	N = 171	N = 168
Fjöldi tilvika (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Miðgildi – mánuðir (95 % öryggismörk)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Áhættuhlutfall (95 % öryggismörk)	0,619 (0,477; 0,805)	
Ólagskipt Log-rank p-gildi	0,0003	

Skammstöfun: NR= náðist ekki. Stigveldisprófun var beitt til að ákvarða heildarlifun. Heildarlifun var ekki ákvörðuð nema lifun án versunar sjúkdóms væri marktæk. Báðar mælibreyturnar nutu alfa-verndar (alpha-protected).

Mynd 6: Kaplan-Meier línurit sem sýnir lifun án versunar með Cyramza ásamt erlotinibi samanborið við lyfleysu ásamt erlotinibi í RELAY-rannsókninni



REVEL-rannsóknin

REVEL-rannsóknin, slembiröðuð, tvíblind rannsókn á Cyramza ásamt docetaxeli með samanburði við lyfleysu ásamt docetaxeli, var gerð hjá 1253 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) ýmist af flöguþekjuuppruna eða ekki, sem var staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á einni meðferð með platínusamböndum stóð eða eftir að henni lauk. Aðalmælibreytan var heildarlifun. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með Cyramza ásamt docetaxeli (n = 628) eða lyfleysu ásamt docetaxeli (n = 625). Slembiröðuninni var lagskipt eftir landsvæðum, kyni, fyrri viðhaldsmeðferð og ECOG færni. Cyramza í skammtinum 10 mg/kg eða lyfleysa og docetaxel 75 mg/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á degi 1 í 21 dags lotu. Á rannsóknarsetrum í Austur-Asíu var gefinn minni skammtur af docetaxeli sem nam 60 mg/m² á 21 dags fresti. Sjúklingar sem nýlega höfðu fengið alvarlegar lungnablæðingar, blæðingar í meltingarfærum eða blæðingar eftir skurðaðgerð, höfðu vísbendingar um blæðingar í miðtaugakerfi, með æxli sem tengdust stærri loftvegum eða æðum eða æxlin voru með holrúmum og sjúklingar með sögu um mikla blæðingu eða blóðstorkukvilla sem ekki náðist stjórn á, voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar sem fengu segavarnarmeðferð af einhverju tagi og/eða langvarandi meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum eða öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum og sjúklingar með ómeðhöndluð klínísk óstöðug meinvörp í heila/miðtaugakerfi voru einnig útilokaðir. Notkun var leyfð á aspiríni í skömmtum allt að 325 mg/dag. (sjá kafla 4.4). Lítil fjöldi sjúklinga sem ekki var af hvítum kynþætti, einkum af svörtum kynþætti (2,6 %), tóku þátt í rannsókninni. Því er lítil reynsla af samsettri meðferð með ramucírumabi og docetaxeli hjá slíkum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, svo og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hjarta- og æðakvilla eða í ofþyngd.

Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar voru yfirleitt sams konar í báðum hópum: Miðgildi aldurs var 62 ár; 67 % sjúklinganna voru karlmenn; 82 % voru hvítir, 13 % asískir; ECOG PS-færni var 0 hjá 32 % sjúklinga og 1 hjá 67 % sjúklinga; 73 % sjúklinga voru með æxli sem ekki var af flöguþekjuuppruna en 26 % voru með æxli sem var af flöguþekjuuppruna. Meðal lyfja sem algengast var að hefðu verið reynd voru pemetrexed (38 %), gemcitabín (25 %), taxan (24 %) og bevacízumab (14 %); 22 % höfðu áður fengið viðhaldsmeðferð.

Miðgildi meðferðarlengdar með docetaxeli var 14,1 vikur hjá hópnum sem fékk ramúcírúmaþ ásamt docetaxeli (miðgildi fjölda innrennsla var 4,0) en 12,0 vikur hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt docetaxeli (miðgildi fjölda innrennsla var 4,0).

Heildarlifun var tölfræðilega marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt docetaxeli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt docetaxeli (áhættuhlutfall 0,857; 95 % öryggisbil: 0,751 til 0,979; $p = 0,024$). Miðgildi lifunar var 1,4 mánuðum lengra hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt docetaxeli: 10,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt docetaxeli og 9,1 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt docetaxeli. Lifun án versnunar var tölfræðilega marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt docetaxeli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt docetaxeli (áhættuhlutfall 0,762; 95 % öryggisbil: 0,677 til 0,859; $p < 0,001$). Miðgildi lifunar án versnunar var 1,5 mánuðum lengra hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt docetaxeli: 4,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk Cyramza ásamt docetaxeli og 3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt docetaxeli. Hlutlæg svörunartíðni var tölfræðilega marktækt betri hjá sjúklingum sem fengu Cyramza ásamt docetaxeli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt docetaxeli (22,9 % borið saman við 13,6 %; $p < 0,001$). Frumgreining á lífsgæðamati sýndi að svipaður tími leið þar til stigun á kvarða fyrir einkenni lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale, LCSS) tók að versna hjá báðum meðferðarhópum.

Við samanburð (ramúcírúmaþ ásamt docetaxeli borið saman við lyfleysu ásamt docetaxeli) sást samræmdur bati hjá mikilvægum undirhópum varðandi lifun án versnunar og heildarlifun. Meðal niðurstaðna varðandi heildarlifun hjá undirhópum voru eftirfarandi: æxli sem ekki voru af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,83; 95 % öryggisbil: 0,71 til 0,97; miðgildi heildarlifunar [mOS]: 11,1 mánuðir borið saman við 9,7 mánuði) og æxli sem voru af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,88; 95 % öryggisbil: 0,69 til 1,13; mOS: 9,5 mánuðir borið saman við 8,2 mánuði); sjúklingar sem áður höfðu fengið viðhaldsmeðferð (áhættuhlutfall 0,69; 95 % öryggisbil: 0,51 til 0,93; mOS: 14,4 mánuðir borið saman við 10,4 mánuði); tími frá upphafi fyrri meðferðar < 9 mánuðir (áhættuhlutfall 0,75; 95 % öryggisbil: 0,64 til 0,88; mOS: 9,3 mánuðir borið saman við 7,0 mánuði); sjúklingar < 65 ára (áhættuhlutfall 0,74; 95 % öryggisbil: 0,62 til 0,87; mOS: 11,3 mánuðir borið saman við 8,9 mánuði). Sést hefur tilhneiging til minnkandi verkunar með hækkandi aldri hjá sjúklingum sem fengu ramúcírúmaþ og docetaxel til meðferðar við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð, sem hafði versnað eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd (sjá kafla 5.1).

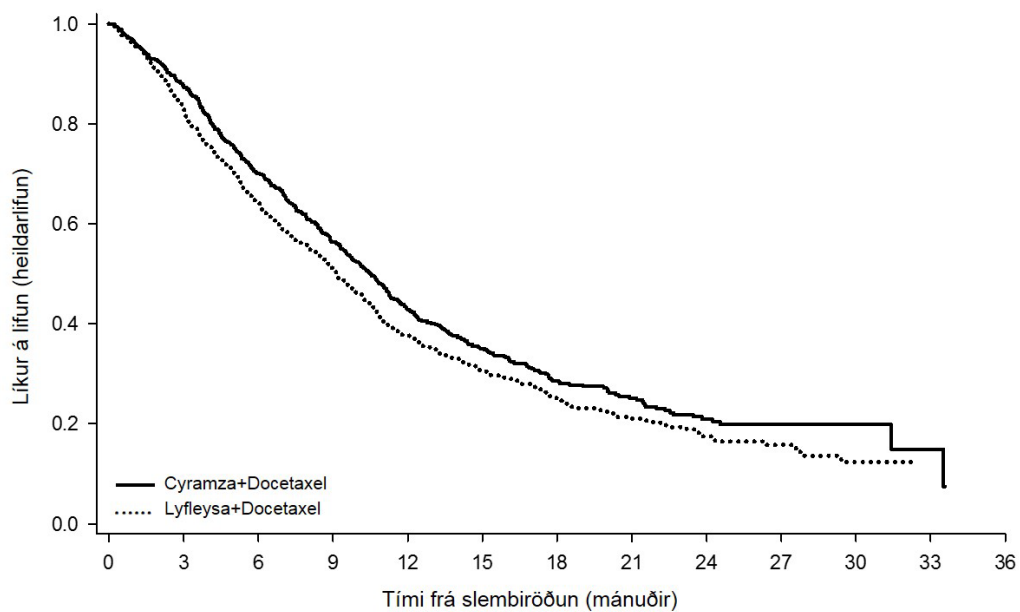
Enginn munur sást á verkun milli meðferðarhópa hjá sjúklingum ≥ 65 ára að aldri (áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 1,10; 95 % öryggisbil: 0,89; 1,36; miðgildi heildarlifunar [mOS]: 9,2 mánuðir borið saman við 9,3 mánuði, sjá kafla 4.4), sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með taxan lyfjum (áhættuhlutfall 0,81; 95 % öryggisbil: 0,62 til 1,07; mOS 10,8 mánuðir borið saman við 10,4 mánuði) eða sjúklingum þar sem tími frá upphafi fyrri meðferðar var ≥ 9 mánuðir (áhættuhlutfall 0,95; 95 % öryggisbil: 0,75 til 1,2; mOS: 13,7 mánuðir borið saman við 13,3 mánuði). Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 13.

Tafla 13: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun – þýði samkvæmt meðferðaráætlun

	Cyramza ásamt docetaxeli N = 628	Lyfleysa ásamt docetaxeli N = 625
Heildarlifun, mánuðir		
Miðgildi - mánuðir (95 % CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	0,024	
Lifun án versnunar, mánuðir		
Miðgildi (95 % CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
p-gildi, lagskipt log-rank próf	< 0,001	
Hlutlæg svörunartíðni (CR + PR)		
Tíðni - prósentuhlutfall (95 % CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
p-gildi, lagskipt CMH-próf	< 0,001	

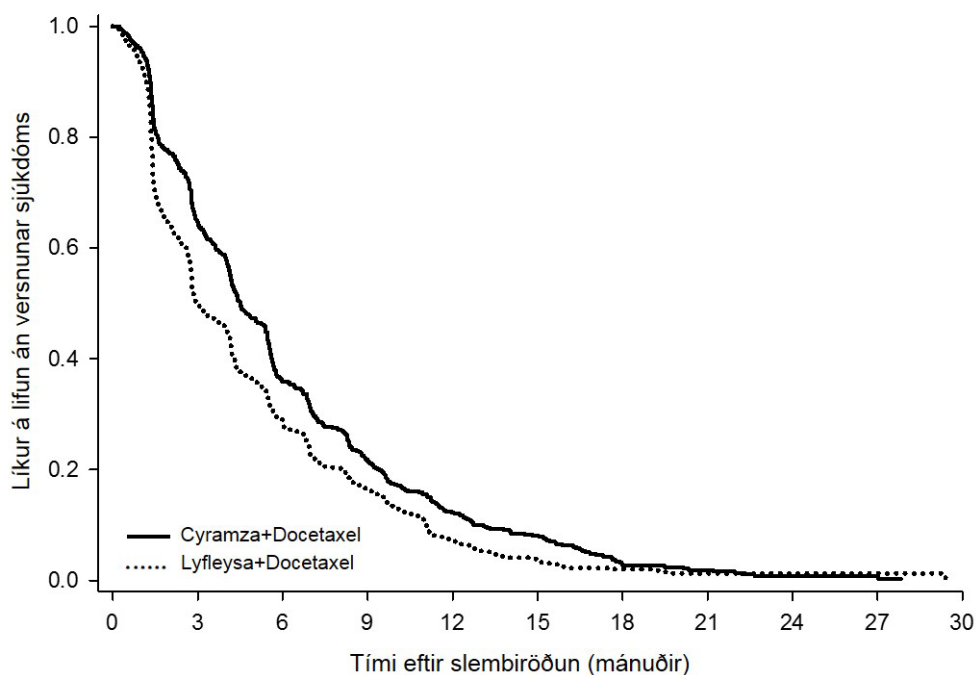
Skammstafanir: CI = öryggisbil, CR = full svörun, PR = hlutasvörun, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel-próf

Mynd 7: Kaplan-Meier línurit sem sýnir heildarlífun með Cyramza ásamt docetaxeli samanborið við lyfleysu ásamt docetaxeli í REVEL-rannsókninni



Fjöldi í hættu	Tími frá slembiröðun (mánuðir)												
Cyramza+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Lyfleysa+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

Mynd 8: Kaplan-Meier línurit sem sýnir lifun án versunar með Cyramza ásamt docetaxeli samanborið við lyfleysu ásamt docetaxeli í REVEL-rannsókninni



Fjöldi í hættu	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Lyfleysa+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Lifrarfrumukrabbamein

REACH-2-rannsóknin

REACH-2 var alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind rannsókn á notkun Cyramza ásamt bestu stuðningsumönnun (Best Supportive Care, BSC), borið saman við lyfleysu ásamt bestu stuðningsumönnun, þar sem 292 sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein, sem voru með þéttni alfa-fetópróteins (AFP) í sermi sem nam ≥ 400 ng/ml við inntöku í rannsóknina, var slembiraðað (2:1). Sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina höfðu fengið versnun sjúkdóms meðan þeir fengu fyrri meðferð með sorafenibi eða eftir að henni lauk, eða þöldu ekki sorafenib. Gjaldgengir sjúklingar voru í Child Pugh flokki A (stig < 7), voru með úthreinsun kreatínins ≥ 60 ml/mín og ECOG færnistuðul 0 eða 1. Auk þess voru sjúklingarnir annað hvort á BCLC-stigi B (Barcelona Clinic Liver Cancer) (BCLC) en gátu ekki lengur fengið svæðisbundna (locoregional) meðferð, eða voru á BCLC-stigi C. Sjúklingar með meinvörp í heila, sjúkdóm í innri heilahimnum (leptomeningeal disease), þrýstings á mænu (spinal cord compression) sem ekki náðist stjórn á, lifrarheilakvilla eða sögu um slíkt eða vökvasöfnun í kviðarholi (ascites) sem skipti máli klínískt, alvarlegar blæðingar frá æðahnútum á síðustu 3 mánuðum fyrir meðferð eða æðahnúta í maga eða vélinda með mikilli blæðingarhættu voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Aðalmælibreyta var heildarlifun. Mörk hækkunar á gildum AFP til að sjúklingar væru gjaldgengir til þátttöku í REACH-2 rannsókninni voru ákvörðuð út frá lifun í fyrirfram skilgreindum undirhóp og könnunargreiningu á niðurstöðum úr REACH-rannsókninni sem áður hafði verið lokið og var 3. stigs klínísk rannsókn á stuðningsmeðferð hjá 565 sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á fyrri meðferð með sorafenibi stóð eða eftir að henni lauk, og var þeim slembiraðað (1:1) til að fá Cyramza ásamt bestu stuðningsumönnun eða lyfleysu ásamt bestu stuðningsumönnun.

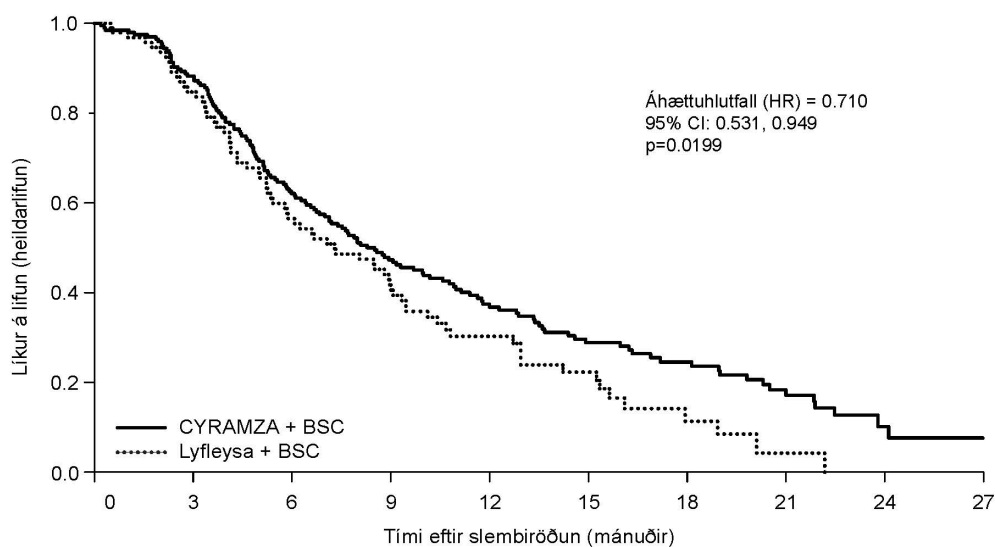
Í REACH-2 rannsókninni voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins almennt svipaðir í meðferðarhópunum við upphaf rannsóknarinnar, að undanskildum gildum AFP í blóði, sem voru lægri í hópnum sem fékk lyfleysu. Sjúklingar sem fengu meðferð með Cyramza fengu tölfraðilega marktækan ávinning varðandi heildarlifun, borið saman við lyfleysu (tafla 14). Aðalniðurstöður

REACH-2 varðandi verkun voru studdar af tölfræðilega marktækum ávinningi varðandi lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu Cyramza, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hlutfallsleg meðferðaráhrif (metin með áhættuhlutfalli) af Cyramza, borið saman við lyfleysu, voru almennt eins í undirhópum, þ.m.t. eftir aldri, kynþætti, uppruna sjúkdóms og ástæðu þess að meðferð með sorafenibi var hætt (versnun sjúkdóms eða óþol). Í REACH-2 rannsókninni sáust tengsl milli útsetningar fyrir ramúcrímabi og verkunar lyfsins sem skiptu máli (sjá kafla 5.2). Niðurstöður varðandi verkun í REACH-2 rannsókninni eru sýndar í töflu 14 og á mynd 9.

Tafla 14: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun í REACH-2 rannsókninni – þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)

	Cyramza N = 197	Lyfleysa N = 95
Heildarlifun, mánuðir		
Miðgildi (95 % öryggismörk)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Áhættuhlutfall (95 % öryggismörk)	0,710 (0,531, 0,949)	
Lagskipt log-rank p-gildi	0,0199	
Lifun án versnunar sjúkdóms, mánuðir		
Miðgildi (95 % öryggismörk)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Áhættuhlutfall (95 % öryggismörk)	0,452 (0,339; 0,603)	
Lagskipt log-rank p-gildi	< 0,0001	
Hlutlægt svörunarhlutfall (alger svörun + hlutasvörun)		
Hlutlægt svörunarhlutfall % (95 % öryggismörk)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-gildi	0,1697	

Mynd 9: Kaplan-Meier línurit sem sýnir heildarlifun með Cyramza samanborið við lyfleysu í REACH-2 rannsókninni



Fjöldi í hættu:

CYRAMZA + BSC	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Lyfleysa + BSC	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

Sjúklingar með ECOG færnistuðul (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ≥ 2
Sjúklingar með ECOG-færnistuðul ≥ 2 voru útilokaðir frá lykilrannsóknum við öllum ábendingum og því er öryggi og verkun Cyramza hjá þessum sjúklingahópi óþekkt.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn lyfjum (anti-drug antibodies, ADA) voru mæld endurtekið hjá sjúklingum í tveimur 3. stigs rannsóknum, RAINBOW og REGARD. Mæld voru sýni úr 956 sjúklingum: 527 sjúklingum sem fengu meðferð með ramúcírúmabi og 429 sjúklingum sem fengu samanburðarmeðferð. Ellefu (2,2 %) sjúklinganna sem fengu meðferð með ramúcírúmabi og tveir (0,5 %) sjúklinganna sem fengu samanburðarmeðferð mynduðu mótefni gegn lyfjum. Enginn þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni gegn lyfjum fékk innrennslistengd viðbrögð. Engir sjúklingar mynduðu hlutleysandi mótefni gegn ramúcírúmabi. Upplýsingar eru ófullnægjandi til að hægt sé að leggja mat á áhrif mótefna gegn lyfjum á verkun eða öryggi ramúcírúmabs.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verðir fram niðurstöður úr rannsóknum á Cyramza hjá öllum undirhópum barna við kirtilkrabbameini í maga og kirtilkrabbameini í ristli og endaparmi, lungnakrabbameini og lifrarkrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lagt var mat á öryggi og lyfjahvörf ramúcírúmabs í einlyfjameðferð í I4T-MC-JVDA rannsókninni, fjölsetra, opinni 1. stigs rannsókn á börnum og ungum fullorðnum einstaklingum á aldrinum 1 til 21 árs sem gerð var til að ákvarða þá skammtastærð sem ráðlögð væri í 2. stigs rannsóknum. Rannsóknin var í tveimur hlutum. Í hluta A var 23 sjúklingum með endurkomin eða þrálát æxli annars staðar en í miðtaugakerfinu gefið ramúcírúmab í bláæð á 60 mínútum á 2 vikna fresti, í skömmtum sem námu 8 mg/kg eða 12 mg/kg. Ekki náðist að ákvarða hámarksskammt sem þoldist. Ákveðið var að ráðleggja að í 2. stigs rannsóknum væru gefnir skammtar sem næmu 12 mg/kg ef lyfið væri gefið á 2 vikna fresti. Í hluta B var 6 sjúklingum með endurkomin eða þrálát æxli í miðtaugakerfinu gefið ramúcírúmab í þeim skömmtum sem ráðlagðir voru til notkunar í 2. stigs rannsóknum, til að kanna hve vel lyfið þoldist hjá þessum sjúklingahóp. Engin æxlissvörun sást, hvorki í hluta A né hluta B.

Lagt var mat á verkun og öryggi við notkun ramúcírúmabs ásamt gemcitabíni og docetaxeli, borið saman við gemcitabín og docetaxel eingöngu, í J1S-MC-JV02 rannsókninni (JV02), slembiráðaðri, fjölsetra, fjölþjóðlegri 2. stigs rannsókn sem gerð var hjá 23 sjúklingum á barnsaldri og ungum fullorðnum einstaklingum á aldrinum 36 mánaða til 29 ára, með liðhimnusarkmein (synovial sarcoma) sem hafði blossað upp á ný, komið fram á ný eða versnað. Slembiröðun (2:1) var lagskipt eftir sjúkdómsstigi þegar sjúkdómurinn blossaði upp á ný (sjúkdómur með meinvörpum eða langt genginn og staðbundinn sjúkdómur). Rannsókninni var hætt án þess að formlegt mat væri lagt á aðalmælibreytuna, lifun án versnunar sjúkdóms, þar sem ekki tókst að uppfylla fyrir fram skilgreinda kröfu um 60 % öryggi fyrir því að meðferðin væri betri, við áfangagreiningu á niðurstöðum JV01-rannsóknarinnar (áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms var minna en 1 fyrir liðhimnusarkmein). Í hópnum sem fékk rannsóknarlyfið sýndi einn sjúklingur hlutasvörun en enginn sjúklingur algera svörun. Engin svörun, hvorki hlutasvörun né alger svörun, sást í samanburðarhópnum.

5.2 Lyfjahvörf

Þegar ramúcírúmab var gefið sem stakt lyf í 8 mg/kg skömmtum á 2 vikna fresti voru margfeldis meðaltöl (geometric means) lággilda þétni ramúcírúmabs í sermi (C_{min}) hjá sjúklingum með langt gengið magakrabbamein 49,5 µg/ml (á bilinu 6,3–228 µg/ml) fyrir gjöf fjórða skammts og 74,4 µg/ml (á bilinu 13,8–234 µg/ml) fyrir gjöf sjöunda skammts. Margfeldis meðaltöl (C_{min}) fyrir ramúcírúmab í sermi hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein voru 23,5 µg/ml (á bilinu 2,9–76,5 µg/ml) fyrir gjöf annars skammts, 44,1 µg/ml (á bilinu 4,2–137 µg/ml) fyrir gjöf fjórða skammts og 60,2 µg/ml (á bilinu 18,3–123 µg/ml) fyrir gjöf sjöunda skammts af ramúcírúmabi.

Þegar sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum var gefið ramúcírumab í 8 mg/kg skömmtum ásamt FOLFIRI á 2 vikna fresti voru margfeldis meðaltöl lággilda þéttni ramúcírumabs í sermi (C_{\min}) 46,3 µg/ml (á bilinu 7,7–119 µg/ml) fyrir gjöf þriðja skammts og 65,1 µg/ml (á bilinu 14,5–205 µg/ml) fyrir gjöf fimmta skammts.

Þegar sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð var gefið ramúcírumab ásamt docetaxel í 10 mg/kg skömmtum á 3 vikna fresti voru margfeldis meðaltöl lággilda þéttni ramúcírumabs í sermi (C_{\min}) 28,3 µg/ml (á bilinu 2,5–108 µg/ml) fyrir gjöf þriðja skammts og 38,4 µg/ml (á bilinu 3,1–128 µg/ml) fyrir gjöf fimmta skammts.

Eftir gjöf 10 mg/kg skammta af ramúcírumabi á 2 vikna fresti voru margfeldis meðaltöl (geometric means) C_{\min} fyrir ramúcírumab í sermi sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð 68,5 µg/ml (á bilinu 20,3–142 µg/ml) fyrir gjöf fjórða skammts og 85,7 µg/ml (á bilinu 36,0–197 µg/ml) fyrir gjöf sjöunda skammts af ramúcírumabi ásamt erlotinibi.

Frásög

Cyramza er gefið sem innrennsli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er meðaldreifingarrúmmál ramúcírumabs við jafnvægi 5,4 l og fráviksstuðull (% coefficient of variation) 15 %.

Umbrot

Umbrot ramúcírumabs hafa ekki verið rannsökuð. Mótefni hreinsast aðallega út með niðurbroti.

Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er meðalúthreinsun ramúcírumabs 0,015 l/klst og fráviksstuðull 30 % og meðalhelmingunartíminn er 14 dagar og fráviksstuðull 20 %.

Lyfjahvörf háð tíma og skammti

Engin augljós frávik sáust frá beinum tengslum milli skammtastærðar og lyfjavarfa ramúcírumabs við skammta á bilinu 6 mg/kg til 20 mg/kg. Þegar ramúcírumab var gefið á tveggja vikna fresti var uppsöfnunarhlutfallið 1,5. Samkvæmt hermun í þýðisgreiningarlíkani fyrir lyfjahvörf ætti jafnvægi að nást eftir sjötta skammt.

Aldraðir

Við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom ekki fram neinn munur á útsetningu fyrir ramúcírumabi hjá sjúklingum ≥ 65 ára samanborið við sjúklinga < 65 ára.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ramúcírumabs. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning fyrir ramúcírumabi svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [$CrCl$] ≥ 60 til < 90 ml/mín.), miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($CrCl \geq 30$ til < 60 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CrCl 15$ til 29 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi ($CrCl \geq 90$ ml/mín.).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf ramúcírumabs. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning fyrir ramúcírumabi hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbílirúbín $> 1,0$ – $1,5$ sinnum efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og hvaða AST-gildi sem er eða heildarbílirúbín $\leq 1,0$ ULN og $AST > ULN$) eða miðlungi skerta lifrastarfsemi (heildarbílirúbín $> 1,5$ – $3,0$ ULN og hvaða AST-gildi sem er) svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi (heildarbílirúbín og $AST \leq ULN$). Ramúcírumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (heildarbílirúbín $> 3,0$ ULN og hvaða AST-gildi sem er).

Börn

Útsetning fyrir ramúcírumabi hjá börnum og ungum fullorðnum sjúklingum (börn > 12 mánaða og < 21 árs) með þrálát föst æxli, þ.m.t. æxli í miðtaugakerfinu, eftir staka eða endurtekna skammta sem námu 8 mg/kg eða 12 mg/kg, var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum. Útsetning fyrir ramúcírumabi eftir skammta sem námu 12 mg/kg var einnig svipuð á öllu aldursbilinu frá > 12 mánaða til < 21 árs.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndust eftirtaldir stýribreytur ekki hafa áhrif á afdrif ramúcírumabs: aldur, kyn, kynþáttur eða albúmínþéttni. Þessir þættir og aðrir þættir sem voru rannsakaðir höfðu minna en < 20 % áhrif á afdrif ramúcírumabs. Líkamsþyngd er talin marktæk stýribreyta fyrir lyfjahvörf ramúcírumabs, sem styður að skömmtun sé miðuð við líkamsþyngd.

Samband útsetningar og svörunar

Verkun

Greining á sambandi útsetningar og svörunar benti til þess að verkun fylgdi útsetningu fyrir ramúcírumabi í lykilorannsóknunum. Verkun, mæld með ávinningi í heildarlifun, tengdist aukningu á útsetningu fyrir ramúcírumabi sem fram kom þegar ramúcírumab var gefið í 8 mg/kg skömmtum á 2 vikna fresti og í 10 mg/kg skömmtum á 3 vikna fresti. Ávinningur varðandi lifun án versunar sjúkdóms tengdist einnig aukinni útsetningu fyrir ramúcírumabi hjá sjúklingum með langt gengið magakrabbamein, lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð sem hafði versnað eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd og krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum.

Í REACH-2 rannsókninni á meðferð við lifrarfrumukrabbameini sáust tengsl milli útsetningar fyrir ramúcírumabi og verkunar lyfsins sem skiptu máli og sýndu að eingöngu sjúklingar með útsetningu yfir miðgildi náðu lengri heildarlifun, borið saman við lyfleysu, og að þessi tengsl milli útsetningar og verkunar héldust eftir að reynt hafði verið að leiðrétta fyrir öðrum forspárþáttum. Áhrif sáust af meðferðinni á lifun án versunar sjúkdómsins við öll stig útsetningar eftir gjöf 8 mg/kg af ramúcírumabi á 2 vikna fresti. Engin slík tengsl sáust í RELAY-rannsókninni á lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð, þar sem sjúklingar fengu 10 mg/kg af ramúcírumabi ásamt erlotinibi á 2 vikna fresti.

Öryggi

Í RAINBOW-rannsókninni jókst tíðni háþrýstings, daufkyrningafæðar og hvítfrumnafæðar af stigi ≥ 3 einnig við aukna útsetningu fyrir ramúcírumabi.

Í RAISE-rannsókninni jókst tíðni, daufkyrningafæðar af stigi ≥ 3 við aukna útsetningu fyrir ramúcírumabi.

Í RELAY-rannsókninni sáust engin tengsl milli útsetningar og öryggis fyrir þær aukaverkanir sem valdar voru, þ.m.t. háþrýsting af stigi ≥ 3 , niðurgang, próteinmigu og húðbólgu sem líktist þrymlabólum (dermatitis acneiform).

Í REVEL-rannsókninni jókst tíðni, daufkyrningafæðar með hita og háþrýstings af stigi ≥ 3 við aukna útsetningu fyrir ramúcírumabi.

Í sameinuðum gögnum úr REACH-2 og REACH rannsóknunum (sjúklingar með þéttni alfa-fetópróteins í sermi sem nam ≥ 400 ng/ml), sást aukning á tíðni háþrýstings af stigi ≥ 3 við meiri útsetningu fyrir ramúcírumabi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að prófa hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif eða eiturvekanir á erfðaeefni af völdum ramúcírúmabs.

Samkvæmt rannsóknum á eiturvekunum með endurteknum skömmtum hjá cynomolgusöpum voru marklíffærin nýra (gauklabólga), bein (þykkun og óeðlileg brjóskeiðing á kastþynnu) og æxlunarfæri kvendýra (minnkuð þyngd eggjastokka og legs). Lágmarksbólga og/eða íferð einkjarna frumna kom fram í nokkrum líffærum.

Rannsóknir á hugsanlegum eiturvekunum ramúcírúmabs á æxlun hafa ekki verið gerðar en þó hafa dýralíkön tengt æðamyndun, VEGF og VEGF-2-viðtaka við mikilvæga þætti í æxlun kvendýra, þroska fósturvísu/föstra og þroska eftir fæðingu. Byggt á verkunarmáta ramúcírúmabs er talið líklegt að ramúcírúmab hamli æðamyndun í dýrum og leiði til aukaverkana á frjósemi (egglos), þróun fylgju, fósturþroska og þroska eftir fæðingu.

Stakur skammtur af ramúcírúmabi seinkaði ekki sáragræðslu hjá öpum þegar notast var við skurðarlíkön í fullri þykkt (full-thickness incisional model).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidínmonóhydróklóríð
Natríumklóríð
Glýsín (E640)
Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má gefa Cyramza með eða blanda því við dextrósalausnir.
Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir þynningu

Þegar innrennslislausnir Cyramza eru undirbúnar samkvæmt leiðbeiningum innihalda þær engin örverueyðandi rotvarnarefni.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegt geymsluþol Cyramza í natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn í: 24 klst. við 2 °C til 8 °C eða í 4 klst. við 25 °C. Með hliðsjón af hættu á örverumengun á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 mg lausn í hettuglasi (glas af gerð I) með klóróbútýlgúmmítappa, álinnsigli og pólýprópýlenloki.
50 mg lausn í hettuglasi (glas af gerð I) með klóróbútýlgúmmítappa, álinnsigli og pólýprópýlenloki.

Pakkning með 1 hettuglasi með 10 ml.

Pakkning með 2 hettuglösum með 10 ml.

Pakkning með 1 hettuglasi með 50 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hristið ekki hettuglasið.

Undirbúið innrennslislyfið, lausnina með smitgát til að tryggja að lausnin sé sæfð.

Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti. Kannið innihald hettuglasanna með tilliti til agna og mislitunar áður en það er þynnt (innrennslisþykkni, lausn ætti að vera tær til lítilla ópallýsandi og litlaus til lítilla gul á lit, án sýnilegra agna). Fargið hettuglasinu ef um er að ræða agnir eða mislitun.

Reiknið út skammt og rúmmál ramúcírumabs sem þörf er á til að undirbúa innrennslislausnina. Hettuglösin innihalda annaðhvort 100 mg eða 500 mg sem 10 mg/ml lausn af ramúcírumabi. Notið eingöngu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn til þynningar.

Ef notast er við áfyllt ílát fyrir innrennsli í bláæð

Samkvæmt útreiknuðu rúmmáli ramúcírumabs skal taka samsvarandi rúmmál af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn úr áfyllta 250 ml ílátinu fyrir innrennsli í bláæð. Flytjið útreiknaða rúmmálið af ramúcírumabi í ílátið fyrir innrennsli í bláæð að viðhafðri smitgát. Endanlegt heildarrúmmál í ílátinu á að vera 250 ml. Hvolfið ílátinu varlega til að tryggja hæfilega blöndun. Ekki má frysta eða hrista innrennslislausnina. Ekki má þynna lausnina með öðrum lausnum eða gefa hana samtímis innrennsli með öðrum blóðsöltum eða lyfjum.

Ef notast er við tómt ílát fyrir innrennsli í bláæð

Flytjið útreiknaða rúmmálið af ramúcírumabi í tómt ílát fyrir innrennsli í bláæð að viðhafðri smitgát. Bætið nægilegu magni af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn í ílátið til að heildarrúmmálið verði 250 ml. Hvolfið ílátinu varlega til að tryggja hæfilega blöndun. Ekki má frysta eða hrista innrennslislausnina. Ekki má þynna lausnina með öðrum lausnum eða gefa hana samtímis innrennsli með öðrum blóðsöltum eða lyfjum.

Áður en stungu- eða innrennslislyf eru gefin skal skoða þau með tilliti til agna. Ef um er að ræða agnir skal farga innrennslislausninni.

Fargið öllum lyfjaleifum af ramúcírumabi sem eftir eru í hettuglasinu þar sem lyfið inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni.

Gefið með innrennslisdælu. Nota verður aðskilda innrennslisslöngu með próteinsparandi 0,22 míkrona síu við innrennslið og skola verður slönguna með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn eftir innrennslið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/957/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. desember 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. september 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - 10 ml hettuglas

1. HEITI LYFS

Cyramza 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
ramúcírúmab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 10 mg af ramúcírúmabi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidínmónóhýdróklóríð, natríumklóríð, glýsín, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg/10 ml
1 hettuglas
2 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/957/001 - 1 hettuglas með 10 ml.
EU/1/14/957/002 - 2 hettuglös með 10 ml.

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI – 10 ml hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cyramza 10 mg/ml sæft þykkni
ramúcírúmab
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/10 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - 50 ml hettuglas

1. HEITI LYFS

Cyramza 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
ramúcírúmab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 10 mg af ramúcírúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: histidín, histidínmónóhýdróklóríð, natríumklóríð, glýsín, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

500 mg/50 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/957/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI – 50 ml hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cyramza 10 mg/ml sæft þykkni
ramúcírúmab
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg/50 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cyramza 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn ramúcírúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cyramza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Cyramza
3. Hvernig þér er gefið Cyramza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cyramza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cyramza og við hverju það er notað

Cyramza er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið ramúcírúmab sem er einstofna mótefni. Þetta er sérstakt prótein sem getur greint og tengst við annað prótein sem finnst í æðum og er kallað „VEGF viðtaki 2“. Viðtakinn er nauðsynlegur við nýæðamyndun. Krabbamein þarf á nýmynduðum æðum að halda til að geta vaxið. Með því að tengjast við og hindra „VEGF viðtaka 2“ lokar lyfið fyrir blóðflæðið sem nærir krabbameinsfrumurnar.

Cyramza er notað í samsettri meðferð með paclítaxeli, sem er annað krabbameinslyf, við langt gengnu magakrabbameini (eða krabbameini á mótum vélinda og maga) hjá fullorðnum þegar sjúkdómurinn hefur versnað í kjölfar fyrri krabbameinslyfjameðferðar.

Cyramza er notað til meðferðar við langt gengnu magakrabbameini (eða krabbameini á mótum vélinda og maga) hjá fullorðnum þegar sjúkdómurinn hefur versnað í kjölfar fyrri krabbameinslyfjameðferðar og hjá þeim sem hentar ekki meðferð með Cyramza með paclítaxeli.

Cyramza er notað til meðferðar við langt gengnu krabbameini í ristli eða endaþarmi (hlutar digurgirnis) hjá fullorðnum. Lyfið er þá gefið ásamt blöndu annarra lyfja, svokallaðri FOLFIRI lyfjameðferð sem inniheldur m.a. 5-flúoróúracíl, fólínsýru og írínótekan.

Cyramza er notað í samsettri meðferð með erlotinibi, sem er annað krabbameinslyf, til fyrstu meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, þegar krabbameinsfrumurnar eru með tiltekna breytingar (stökkbreytingar) í geni fyrir viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt.

Cyramza er notað í samsettri meðferð með docetaxeli, sem er annað krabbameinslyf, við langt gengnu lungnakrabbameini hjá fullorðnum þegar sjúkdómurinn hefur versnað í kjölfar fyrri krabbameinslyfjameðferðar.

Cyramza er notað til meðferðar við lifrarkrabbameini sem er langt gengið eða óskurðtækt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðru krabbameinslyfi (sorafenibi) og eru með aukna þéttni tiltekna próteins (alfa-fetópróteins) í blóði.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Cyramza

Ekki má gefa þér Cyramza

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ramúcírumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef vísbendingar sjást á röntgenmyndum um að holrúm sé í lungnaæxlinu eða að æxlið sé nálægt stórum æðum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum **áður** en þér er gefið Cyramza ef þú:

- ert með einhvern annan sjúkdóm sem eykur hættu á blæðingum. Láttu lækinn einnig vita ef þú tekur einhver lyf sem geta aukið hættu á blæðingum eða hafa áhrif á blóðstorknunargetu. Í slíkum tilvikum mun lækinn gera blóðpróf reglulega til að fylgjast með blæðingarhættu.
- ert með lifrarkrabbamein og hefur fengið blæðingu frá æðahnútum í vélinda eða ert með háan blóðþrýsting í portæð, sem flytur blóð frá meltingarvegi og milta til lifrarinnar.
- ert með lungnakrabbamein og hefur fengið blæðingu í lungum nýlega (hóstað upp ljósrauðu blóði) eða ef þú tekur reglulega bólgueyðandi verkjalyf, eða lyf sem hafa áhrif á storknun blóðs.
- hefur háan blóðþrýsting. Cyramza getur aukið tíðnina á háum blóðþrýstingi. Ef þú ert nú þegar með háan blóðþrýsting mun lækinn tryggja að náðst hafi stjórn á honum áður en meðferðin með Cyramza hefst. Lækinn mun fylgjast með blóðþrýstingi þínum og aðlaga blóðþrýstingslyfin eftir þörfum meðan á meðferð með Cyramza stendur. Hugsanlega þarf að stöðva meðferðina með Cyramza tímabundið þar til náðst hefur stjórn á háum blóðþrýstingi með lyfjum eða stöðva hana til frambúðar, ef ekki tekst að stjórna honum með fullnægjandi hætti.
- ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.
- ert á leið í áformaða skurðaðgerð, hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða ert með sár eftir skurðaðgerð sem grær illa. Cyramza getur aukið hættu á vandamálum við sáragræðslu. Þú ættir ekki að fá Cyramza í a.m.k. 4 vikur áður en þú ferð í áformaða skurðaðgerð og lækinn mun ákveða hvenær á að hefja meðferðina aftur. Ef þú ert með sár sem grær illa meðan á meðferðinni stendur verður gert hlé á gjöf Cyramza þar til sárið er gróið að fullu.
- ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm (skorpulífur) og tengda sjúkdóma svo sem mikla uppsöfnun vökva í kviði (skinuholsvökvi). Lækinn mun ræða við þig um hvort hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir þig. Ef þú ert með lifrarkrabbamein mun lækinn fylgjast með þér með tilliti til ummerkja og einkenna rugls og/eða vanáttunar sem tengjast langvinnum lifrarkvillum og hætta meðferð með Cyramza ef slík ummerki og einkenni koma fram hjá þér.
- ert með alvarlega nýrnasjúkdóma. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Cyramza hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Leitið tafarlaust ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) **meðan á meðferð** með Cyramza **stendur eða hvenær sem er eftir hana:**

- **Stíflur í slagæðum af völdum blóðtappa** (slagæðasegarek):
Cyramza getur valdið blóðtappa í slagæðum. Blóðtappar í slagæðum geta leitt til alvarlegra sjúkdóma, þ.m.t. hjartaáfalls eða heilablóðfalls. Einkenni hjartaáfalls geta verið brjóstverkur eða þyngli fyrir brjósti. Einkenni heilablóðfalls geta verið skyndilegur dofi eða slappleiki í handlegg, fótlegg og andliti, ringlunartilfinning, erfiðleikar við að tala eða skilja aðra, skyndilegir erfiðleikar við gang eða skortur á jafnvægi eða samhæfingu eða sundl sem kemur skyndilega. Ef blóðtappi myndast í slagæðum hjá þér verður meðferð með Cyramza stöðvuð varanlega.
- **Göt í þarmavegg** (rof í meltingarfærum): Cyramza getur valdið meiri hættu á götum í þarmaveggjum. Einkennin eru m.a. alvarlegur kviðverkur, uppköst, hiti eða hrollur. Ef göt myndast í þarmavegg hjá þér verður meðferð með Cyramza stöðvuð varanlega.
- **Alvarleg blæðing:** Cyramza getur aukið hættu á alvarlegri blæðingu. Einkennin geta verið: mikil þreyta, slappleiki, sundl eða breytingar á lit hægða. Ef þú færð alvarlega blæðingu verður meðferð með Cyramza stöðvuð varanlega.
- **Innrennslistengd viðbrögð:** Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram meðan á meðferð stendur vegna þess að Cyramza er gefið sem innrennsli í bláæð með dreypi (sjá kafla 3). Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu hafa eftirlit með aukaverkunum meðan á innrennslinu stendur. Einkennin geta verið: aukin vöðvaspenna, bakverkur, brjóstverkur og/eða þyngli fyrir brjósti, hrollur, roði, öndunarerfiðleikar, önghljóð og tilfinning um náladofa eða dofa í höndum eða fótum. Í alvarlegum tilfellum geta einkenni verið andnaud af völdum þrenginga í öndunarvegi, hraðari hjartsláttur og yfirliðstilfinning. Ef þú færð alvarleg innrennslistengd viðbrögð verður meðferð með Cyramza stöðvuð varanlega.
- **Mjög sjaldgæfur en alvarlegur heilakvilli** sem nefnist afturkræft aftara heilakvillakvilli (eða PRES): Cyramza getur aukið líkur á að þessi heilakvilli komi fram. Meðal einkenna geta verið köst (flog), höfuðverkur, ógleði, uppköst, blindi eða skert meðvitund, með eða án háls blóðþrýstings. Notkun Cyramza verður hætt ef vart verður við þennan heilakvilla hjá þér.
- **Hjartabilun:** Cyramza getur aukið líkur á hjartabilun ef lyfið er gefið samhliða krabbameinslyfjum eða erlotinibi. Meðal einkenna geta verið máttleysi og þreyta, þroti og vökvasöfnun í lungum, sem getur valdið mæði. Einkenni þín verða metin og íhugað hvort gera eigi hlé á meðferð þinni með Cyramza.
- **Óeðlilegar pípulaga tengingar eða göng inni í líkamanum** (fistill): Cyramza getur aukið hættu á því að óeðlilegar pípulaga tengingar eða göng myndist inni í líkamanum á milli innri líffæra og húðar eða annarra vefja. Ef fistill myndast hjá þér verður meðferð með Cyramza stöðvuð varanlega.
- **Óeðlilegt þvagpróf** (próteinmiga): Cyramza getur aukið hættuna á versnun óeðlilegra gilda próteins í þvagi. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með Cyramza tímabundið þar til próteingildi í þvagi lækka og halda þá áfram meðferð með lægri skömmtum. Ef próteingildin hafa ekki lækkað nægilega þarf að stöðva meðferð til frambúðar.
- **Bólga í munni** (munnbólga): Þegar Cyramza er gefið ásamt krabbameinslyfjum getur það aukið hættu á að bólga myndist í munni. Meðal einkenna geta verið sviði, sáramyndun, blöðrur eða þroti í munni. Læknirinn gæti ávísað lyfjum til að slá á einkennin.
- **Hiti eða sýking:** Þú gætir fengið hita, 38°C eða hærri, meðan á meðferð stendur (þar sem þú gætir verið með færri hvít blóðkorn en eðlilegt er, en þetta er mjög algengt). Meðal einkenna geta verið svitamyndun eða önnur merki sýkingar, svo sem höfuðverkur, verkur í útlimum eða minnkuð matarlyst. Blóðsýking getur verið alvarleg og getur leitt til dauða.

- **Aldraðir með lungnakrabbamein:** Læknirinn mun meta vandlega hvaða meðferð hentar þér best.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa sjúklingum yngri en 18 ára Cyramza þar sem engar upplýsingar eru fyrir hendi um verkun þess hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cyramza

Látid lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Áður en meðferðin hefst verður þú að láta lækninn vita ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð. Þú ættir að forðast að verða þunguð meðan þú færð lyfið og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af Cyramza. Ráðfærðu þig við lækninn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Þar sem Cyramza hamlar myndun nýrra æða getur það dregið úr líkunum á því að þú verðir þunguð eða haldir þunguninni. Það getur einnig valdið skaða hjá ófæddu barni. Þú ættir ekki að nota þetta lyf á meðgöngu. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Cyramza stendur mun læknirinn ræða við þig um hvort ávinningur af meðferðinni sé meiri en hugsanleg áhætta fyrir þig og ófædda barnið.

Ekki er þekkt hvort lyfið berist í brjóstamjólki og geti skaðað barnið. Þess vegna ættir þú ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Cyramza stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Akstur og notkun véla

Cyramza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú skalt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem skerða einbeitingu og viðbrögð, fyrr en áhrifin hverfa.

Cyramza inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju 10 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur um það bil 85 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 50 ml hettuglasi. Þetta jafngildir u.þ.b. 4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig þér er gefið Cyramza

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér þessa krabbameinsmeðferð.

Skammtar og tíðni lyfjagjafa

Réttur skammtur af Cyramza til meðferðar við sjúkdómi þínum er reiknaður út af lækninum eða sjúkrahúslyfjafræðingi og fer eftir líkamsþyngd þinni.

Ráðlagður skammtur af Cyramza til meðferðar við magakrabbameini, langt gengnu krabbameini í ristli eða endaparmi eða lifrarkrabbameini er 8 mg á hvert kíló líkamsþyngdar, einu sinni á 2 vikna fresti.

Ráðlagður skammtur af Cyramza til meðferðar við lungnakrabbameini er 10 mg á hvert kíló líkamsþyngdar, einu sinni á 2 vikna fresti ef lyfið er gefið ásamt erlotinibi, en á 3 vikna fresti ef lyfið er gefið ásamt docetaxeli.

Fjöldi innrennsla sem þú munt fá ákvarðast af því hvernig þú svarar meðferðinni. Læknirinn mun ræða þetta við þig.

Lyfjaforgjöf

Hugsanlega verður þér gefið annað lyf til að draga úr hættunni á innrennslistengdum viðbrögðum áður en þú færð Cyramza. Ef þú finnur fyrir innrennslistengdum viðbrögðum meðan á meðferð með Cyramza stendur verður þér gefin lyfjaforgjöf í öllum síðari innrennslum.

Skammtaæðlög

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu hafa eftirlit með aukaverkunum meðan á hverju innrennsli stendur.

Ef þú finnur fyrir innrennslistengdum viðbrögðum meðan á meðferðinni stendur verður innrennslistíminn lengdur fyrir viðkomandi innrennsli og í öllum síðari innrennslum.

Fylgst verður reglulega með próteinmagni í þvagi hjá þér meðan á meðferðinni stendur. Ef mælingar á próteinmagni gefa tilefni til verður meðferðinni með Cyramza hugsanlega hætt tímabundið. Þegar próteinmagnið í þvagi hefur minnkað að ákveðnu gildi er hægt að halda meðferðinni áfram með minni skammti.

Íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Cyramza er innrennsliþykkni, lausn (einnig kallað „sæft þykkni“). Lyfjafræðingur á sjúkrahúsi, hjúkrunarfræðingur eða læknir þynnir innihald hettuglassins með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) lausn, fyrir notkun. Þetta lyf er gefið sem innrennsli með dreypi á um það bil 60 mínútum.

Meðferð með Cyramza verður hætt tímabundið ef þú:

- færð háan blóðþrýsting, þar til náðst hefur stjórn á honum með blóðþrýstingslækkandi lyfjum
- færð vandamál við sáragræðslu, þar til sárið er gróið
- ferð í áformaða skurðaðgerð, fjórum vikum fyrir aðgerðina.

Meðferð með Cyramza verður hætt varanlega ef þú:

- færð blóðtappa í slagæðum
- færð gat í þarmavegg
- færð alvarlega blæðingu
- færð alvarleg innrennslistengd viðbrögð
- færð háan blóðþrýsting sem ekki tekst að stjórna með lyfjameðferð
- skilur út meira en ákveðnu próteinmagni í þvagi eða ef þú færð alvarlegan nýrnasjúkdóm (nýrungaheilkenni)
- myndar óeðlilegar pípulaga tengingar eða göng inni í líkamanum á milli innri líffæra og húðar eða annarra vefja (fistill).
- færð rugl og/eða vanáttun sem tengjast langvinnum lifrarkvillum
- færð lakari nýrnastarfsemi (ef þú ert með lifrabílun)

Þegar Cyramza er gefið í samsettri meðferð með paclítaxeli eða docetaxeli:

Paclítaxel og docetaxel eru einnig gefin með innrennsli í bláæð með dreypi á um það bil 60 mínútum. Ef þú færð Cyramza í samsettri meðferð með annað hvort paclítaxeli eða docetaxeli á sama degi, verður þér gefið Cyramza á undan.

Magnið sem þarf af paclítaxeli eða docetaxeli fer eftir líkamsyfirborði þínu. Læknirinn eða lyfjafræðingur á sjúkrahúsinu munu reikna út líkamsyfirborð þitt með því að mæla hæð þína og þyngd og þannig finna út rétta skammtinn fyrir þig.

Ráðlagður skammtur af paclítaxeli er 80 mg á hvern fermetra (m²) af líkamsyfirborði þínu, einu sinni í viku í 3 vikur og síðan er 1 vika án meðferðar.

Ráðlagður skammtur af docetaxeli er 75 mg á hvern fermetra (m²) af líkamsyfirborði þínu, einu sinni á 3 vikna fresti. Ef þú ert af austur-asískum uppruna getur verið að þú fái minni upphafsskammt af docetaxeli, 60 mg á hvern fermetra (m²) af líkamsyfirborði þínu á 3 vikna fresti.

Þú munt fara í blóðprufur áður en þú færð nokkurt innrennsli með paclítaxeli til að kanna hvort blóðgildin þín séu nægilega há og hvort lifrin starfi vel.

Lesið fylgiseðilinn með paclitaxeli eða docetaxeli til að fá frekari upplýsingar.

Þegar Cyramza er gefið ásamt FOLFIRI meðferð

FOLFIRI krabbameinslyfjameðferð er gefin með innrennsli í bláæð eftir að innrennsli Cyramza er lokið. Lestu fylgiseðla annarra lyfja sem eru hluti meðferðar þinnar, til að athuga hvort þau henta þér. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn hvort eitthvað komi í veg fyrir að þú getir notað þessi lyf.

Þegar Cyramza er gefið ásamt erlotinibi

Lestu fylgiseðilinn með erlotinibi til að fræðast um erlotinib og hvort það hentar þér. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn hvort eitthvað komi í veg fyrir að þú getir notað erlotinib.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn **tafarlaust** vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum sem hafa komið fram meðan á meðferð með Cyramza stendur (sjá einnig **Áður en byrjað er að gefa þér Cyramza**):

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **göt í þarmavegg:** þetta er gat sem myndast í maga, þörmum eða görnum. Einkennin eru m.a. alvarlegur kviðverkur, uppköst, hiti eða hrollur.
- **alvarleg blæðing í þörmum:** einkennin geta verið mikil þreyta, slappleiki, sundl eða breytingar á lit hægða.
- **blóðtappar í slagæðum:** blóðtappar í slagæðum geta leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls. Einkenni hjartaáfalls geta verið brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti. Einkenni heilablóðfalls geta verið skyndilegur dofi eða slappleiki í handlegg, fótlegg og andliti, ringlunartilfinning, erfiðleikar með tal eða að skilja aðra, skyndilegir erfiðleikar með gang eða skortur á jafnvægi eða samhæfingu eða sundl sem kemur skyndilega.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- **heilakvilli** sem nefnist afturkræft aftara heilakvillaheilkenni: meðal einkenna geta verið köst (flog), höfuðverkur, ógleði, uppköst, blinda eða skert meðvitund, með eða án hás blóðþrýstings.

Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi öðrum aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þreytutilfinning eða slappleiki
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (getur aukið hættuna á sýkingu)
- sýkingar
- niðurgangur
- hárlós
- blóðnasir
- bólga í slímhúð í munni
- hár blóðþrýstingur
- fækkun rauðra blóðkorna, sem getur valdið húðfólva
- þroti í höndum, fótum og fótleggjum vegna vökvæðfnunar
- lítill fjöldi blóðflagna (blóðfrumur sem hjálpa blóðinu að storkna)
- kviðverkur
- prótein í þvagi (óeðlilegt þvagpróf)
- höfuðverkur
- bólga í slímhúðum, svo sem í meltingarvegi eða öndunarvegi

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti ásamt litlum fjölda hvíttra blóðkorna
- lág gildi í blóði af próteini sem heitir albúmín
- innrennslistengd viðbrögð
- útbrot
- roði, þroti, náladofi eða verkur og/eða húðflögnun á höndum og fótum (kallast handa-fóta heilkenni)
- hæsi
- blæðing í lungum
- lág natríumgildi í blóði (blóðnatríumlækkun) sem getur valdið þreytu og rugli eða vöðvakippum
- blæðing úr tannholdi
- rugl og/eða vanáttun hjá sjúklingum með langvinna lifrarkvilla
- garnastífla; einkennin geta verið hægðatregða og kviðverkur
- of lítil starfsemi skjaldkirtils, sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu (skjaldvakabrestur)
- óeðlilegur vöxtur æða
- alvarleg sýking (blóðsýking)
- lág kalíumgildi í blóði (kalíumbrestur) sem getur valdið vöðvaslappleika, kippum eða óeðlilegum hjartslætti

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hjartakvilli þar sem hjartað dælir ekki nægu blóði, sem veldur mæði og þrota í fótleggjum og handleggjum

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- óeðlileg blóðstorknun í litlum æðum

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar).

Cyramza getur valdið breytingum í niðurstöðum rannsókna. Sjá listann hér fyrir ofan um eftirfarandi atriði: lítill fjöldi hvíttra blóðkorna, lítill fjöldi blóðflagna, lág albúmíngildi, kalíumgildi eða natríumgildi í blóði, prótein í þvagi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cyramza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má frysta eða hrista innrennslislausnina. Ekki má gefa lausnina ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cyramza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ramúcírúmab. Einn ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af ramúcírúmabi.
- Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af ramúcírúmabi.
- Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 500 mg af ramúcírúmabi.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidínmónóhýdróklóríð, natríumklóríð, glýsín (E640), pólýsorbit 80 (E433) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Cyramza inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Cyramza og pakkningastærðir

Innrennslisþykknið, lausn (eða sæft þykknið) er tær til lítillaga ópallýsandi og litlaus til lítillaga gul lausn í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa.

Cyramza fæst í pakkningum með:

- 1 hettuglasi með 10 ml
- 2 hettuglösum með 10 ml
- 1 hettuglasi með 50 ml

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hristið ekki hettuglasið.

Undirbúið innrennslislyfið, lausnina með smitgát til að tryggja að lausnin sé sæfð.

Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti. Kannið innihald hettuglasanna með tilliti til agna og mislitunar áður en það er þynnt (innrennslisþykknið, lausn ætti að vera tær til lítilla ópallýsandi og litlaus til lítilla gul á lit, án sýnilegra agna). Fargið hettuglasinu ef um er að ræða agnir eða mislitun.

Reiknið út skammt og rúmmál ramúcírumabs sem þörf er á til að undirbúa innrennslislausnina. Hettuglösin innihalda annaðhvort 100 mg eða 500 mg sem 10 mg/ml lausn af ramúcírumabi. Notið eingöngu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn til þynningar.

Ef notast er við áfyllt ílát fyrir innrennsli í bláæð:

Samkvæmt útreiknuðu rúmmáli ramúcírumabs skal taka samsvarandi rúmmál af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn úr áfyllta 250 ml ílátinu fyrir innrennsli í bláæð. Flytjið útreiknaða rúmmálið af ramúcírumabi í ílátið fyrir innrennsli í bláæð að viðhafðri smitgát. Endanlegt heildarrúmmál í ílátinu á að vera 250 ml. Hvolfið ílátinu varlega til að tryggja hæfilega blöndun. EKKI MÁ FRYSTA EÐA HRISTA innrennslislausnina. EKKI má þynna lausnina með öðrum lausnum eða gefa hana samtímis innrennsli með öðrum blóðsöltum eða lyfjum.

Ef notast er við tómt ílát fyrir innrennsli í bláæð:

Flytjið útreiknaða rúmmálið af ramúcírumabi í tómt ílát fyrir innrennsli í bláæð að viðhafðri smitgát. Bætið nægilegu magni af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn í ílátið til að heildarrúmmálið verði 250 ml. Hvolfið ílátinu varlega til að tryggja hæfilega blöndun. EKKI MÁ FRYSTA EÐA HRISTA innrennslislausnina. EKKI þynna hana með öðrum lausnum eða gefa hana samtímis innrennsli með öðrum blóðsöltum eða lyfjum.

Eftir þynningu og undirbúning skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2 °C til 8 °C.

Áður en stungu- eða innrennslislyf eru gefin skal skoða þau með tilliti til agna. Ef um er að ræða agnir skal farga innrennslislausninni.

Fargið öllum lyfjaleifum af ramúcírumabi sem eftir eru í hettuglasinu þar sem lyfið inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni.

Gefið með innrennslisdælu. Nota verður aðskilda innrennslisslöngu með próteinsparandi 0,22 míkrona síu við innrennslið og skola verður slönguna með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) stungulyfi, lausn eftir innrennslið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.