

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg ramucyrumabu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg ramucyrumabu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera około 17 mg sodu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera około 85 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Rak żołądka

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

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

Rak okrężnicy i odbytnicy

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

Rak wątrobowokomórkowy

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Rak żołądka i gruczołakorak połączenia przełykowo-żołądkowego

Cyramza w skojarzeniu z paklitakselem

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

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

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

Cyramza w monoterapii

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

Rak okrężnicy i odbytnicy

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

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

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

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

Rak wątrobowokomórkowy (ang. HCC, Hepatocellular carcinoma)

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

Oznaczanie stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w raku wątrobowokomórkowym

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

Czas leczenia

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

Premedykacja

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

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

Dostosowanie dawkowania ramucyrumabu

Reakcje na wlew

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Białkomocz

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

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

Tabela 3: Zmniejszanie dawki ramucyrumabu w przypadku wystąpienia białkomoczu

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

Planowy zabieg operacyjny lub zaburzone gojenie się ran

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

Trwale zaprzestanie stosowania produktu leczniczego

Leczenie ramucyrumabem należy zakończyć definitywnie, w następujących przypadkach:

Ciężki tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy (patrz punkt 4.4);

Perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4);

Nasilone krwawienie: krwawienie stopnia 3. lub 4. wg kryteriów NCI CTCAE (patrz punkt 4.4);

Samoistne wytworzenie przetoki (patrz punkt 4.4);

Encefalopatia wątrobowa lub zespół wątrobowo-nerkowy (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki paklitakselu

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

Dostosowanie dawek leków stosowanych w schemacie FOLFIRI

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

Tabela 4: Zmniejszanie dawek leków stosowanych w schemacie FOLFIRI

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

^a 5-FU = 5-fluorouracyl.

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

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

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

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

Modyfikacja dawki docetakselu

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Sposób podawania

Cyramza jest przeznaczona do podawania dożylnego. Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy Cyramza podawany jest we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut. Produktu nie należy podawać w bolusie dożylnym ani w dawce uderzeniowej. Nie należy skracać wymaganego czasu trwania wlewu dożylnego wynoszącego około 60 minut, dlatego maksymalne tempo infuzji nie powinno przekraczać 25 mg na minutę. Można natomiast wydłużyć czas trwania wlewu. W trakcie wlewu należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy reakcji na wlew (patrz punkt 4.4). Należy także zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji.

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

4.3. Przeciwwskazania

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

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe

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

Perforacja przewodu pokarmowego

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

Nasilone krwawienie

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

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

Krwotok płucny w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP)

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

wykluczeni z badań klinicznych REVEL i RELAY w NDRP. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach nieprzekraczających 325 mg/dobę było dozwolone (patrz punkt 5.1).

Reakcje na wlew

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

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

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

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

Zaburzenia gojenia ran

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ramucyrumabu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (B lub C w klasyfikacji Child-Pugh), marskością z encefalopatią wątrobową, istotnym klinicznie wodobrzuszem w przebiegu marskości lub zespołem wątrobowo-nerkowym. U tych pacjentów istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Ramucyrumab

powinien być stosowany u tych pacjentów wyłącznie wówczas, gdy uważa się że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem postępującej niewydolności wątroby.

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

Niewydolność serca

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

Przetoka

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

Białkomocz

U pacjentów otrzymujących ramucyrumab zgłaszano wzrost częstości występowania białkomoczu w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Podczas leczenia ramucyrumabem należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia lub zaostrzenia proteinurii. Jeśli wynik oceny stężenia białka w moczu wynosi $\geq 2+$ w teście paskowym, należy zalecić 24-godzinną zbiórkę moczu. Leczenie ramucyrumabem należy czasowo wstrzymać, jeśli ilość białka w moczu wynosi ≥ 2 g/24 godziny. Po zmniejszeniu się ilości białka w moczu poniżej 2 g/24 godziny należy wznowić leczenie mniejszą dawką. Jeśli ilość białka w moczu ponownie zwiększy się do ≥ 2 g/24 godziny, zaleca się dalszą redukcję dawki. Leczenie ramucyrumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli ilość białka w moczu przekracza 3 g/24 godziny lub jeśli wystąpi zespół nerczycowy (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jamy ustnej

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

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

zaawansowanym wiekiem, sprawności ogólnej i przewidywanej tolerancji chemioterapii (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

Ograniczenie spożycia sodu w diecie

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

Każda fiołka o pojemności 50 ml zawiera 85 mg sodu co odpowiada około 4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$);
- Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

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

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia (małopłytkowość) ^a	Neutropenia ^a	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokaliemia ^{a,b} Hiponatremia ^a Hipoalbuminemia ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Encefalopatia wątrobowa ^c	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{a,d}	Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe ^a	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^{a,e} Biegunka	Niedrożność jelit ^a	Perforacja przewodu pokarmowego ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka ^a	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz ^{a,f}		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Reakcje na wlew ^a	

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

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

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

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

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

^f Termin ten obejmuje jeden przypadek zespołu nerczycowego.

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ^{j,k}	Posocznica ^{a,b}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^a Leukopenia ^{a,c} Trombocytopenia (małopłytkowość) ^a Niedokrwistość ^j	Neutropenia z gorączką ^d	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoalbuminemia ^a Hiponatremia ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^j		
Zaburzenia serca			Niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{a,e}		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Krwotok płucny ^{j,l}	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Biegunka	Krwotoki z przewodu pokarmowego ^{a,f} Perforacja przewodu pokarmowego ^a Krwawienie z dziąseł ^j	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^j	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa ^g	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz ^{a,h}		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^{a,i} Zapalenie błon śluzowych ^d Obrzęki obwodowe		

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

^b Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem).

^c Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem). Termin ten obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby krwinek białych.

^d Na podstawie danych z badania REVEL (ramucyrumab stosowany łącznie z docetakselem).

^e Termin obejmuje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatię nadciśnieniową.

^f Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem) i z badania RAISE (ramucyrumab stosowany łącznie ze schematem chemioterapii FOLFIRI). Termin ten obejmuje: krwotok z odbytu, biegunkę krwotoczną, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwiste wymioty, obecność świeżej krwi w stolcu, krwotok z żyłaków odbytu, zespół Mallory-Weissa, smoliste stolce, krwotok z przelyku, krwotok z odbytnicy i krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

^g Na podstawie danych z badania RAISE (ramucyrumab stosowany łącznie ze schematem chemioterapii FOLFIRI).

^h Włącznie z przypadkami zespołu nerczycowego.

ⁱ Na podstawie danych z badania RAINBOW (ramucyrumab stosowany łącznie z paklitakselem) i z badania REVEL (ramucyrumab stosowany łącznie z docetakselem). Termin ten obejmuje zmęczenie i astenię (osłabienie psychofizyczne).

^j Na podstawie danych z badania RELAY (ramucyrumab łącznie z erlotynibem).

^k Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów. Najczęstsze ($\geq 1\%$) zakażenia stopnia ≥ 3 to zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zanokcica, zakażenie skóry oraz zakażenie dróg moczowych.

^l W tym krwioplucie, krwotok z krtani, krwiak opłucnej (stwierdzono incydent śmiertelny) oraz krwotok płucny.

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

Rak okrężnicy i odbytnicy

Ramucyrumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI

U pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami stosujących ramucyrumab łącznie ze schematem FOLFIRI w badaniu RAISE najczęstszym ($\geq 1\%$) niepożądanym działaniem leku zmuszającym do rezygnacji ze stosowania ramucyrumabu był białkomocz (1,5%). Najczęstsze ($\geq 1\%$) niepożądane działania leku zmuszające do rezygnacji z co najmniej jednego spośród leków

stosowanych w schemacie FOLFIRI to: neutropenia (12,5%), trombocytopenia (4,2%), biegunka (2,3%) i zapalenie jamy ustnej (2,3%). Spośród leków stosowanych w schemacie FOLFIRI najczęściej rezygnowano z 5-FU w dawce uderzeniowej (w bolusie).

Działania niepożądane z innych źródeł

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Dzieci i młodzież

Nie zidentyfikowano nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania na podstawie ograniczonej liczby pacjentów pediatrycznych leczonych ramucyrumabem w monoterapii w badaniu I4T-MC-JVDA (patrz punkt 5.1). Jeden pacjent w tym badaniu miał postępujące poszerzenie dystalnej płytki wzrostowej kości udowej. Wpływ tego odkrycia na wzrost nie jest znany.

4.9. Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC21.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak żołądka

RAINBOW

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

Większość (75%) pacjentów randomizowanych w tym badaniu otrzymywała wcześniej leczenie skojarzone pochodną platyny i fluoropirymidyną bez antracykliny. Pozostali (25%) pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie skojarzone pochodną platyny i fluoropirymidyną łącznie z antracykliną. U dwóch trzecich pacjentów stwierdzono progresję choroby jeszcze w trakcie stosowania leczenia pierwszej linii (66,8%). Wyjściowe cechy demograficzne pacjentów i cechy choroby były na ogół zrównoważone w obu badanych grupach: mediana wieku wyniosła 61 lat; 71%

pacjentów stanowili mężczyźni; 61% uczestników stanowiły osoby rasy białej (kaukaskiej), a 35% rasy żółtej (mieszkańcy Azji); 39% chorych było w stanie sprawności 0 w klasyfikacji ECOG a 61% pacjentów w stanie sprawności 1 według ECOG; u 81% pacjentów zmiany chorobowe były mierzalne, a u 79% rozpoznano raka żołądka; u 21% rozpoznano gruczolakoraka połączenia przytkowo-żołądkowego. U większości pacjentów (76%) wykazano progresję choroby w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia pierwszej linii. W przypadku pacjentów leczonych produktem Cyramza łącznie z paklitakselem, mediana czasu leczenia wyniosła 19 tygodni, a w przypadku pacjentów stosujących placebo łącznie z paklitakselem mediana czasu leczenia wyniosła 12 tygodni. Mediana intensywności względnej dawki produktu leczniczego Cyramza wyniosła 98,6%, a placebo – 99,6%. Mediana intensywności względnej dawki paklitakselu wyniosła 87,7% w grupie leczonej produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 93,2% w grupie otrzymującej placebo łącznie z paklitakselem. Podobny odsetek pacjentów zrezygnował z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych: 12% pacjentów leczonych produktem Cyramza łącznie z paklitakselem i 11% pacjentów leczonych placebo łącznie z paklitakselem. Po zakończeniu udziału w badaniu, systemowe leczenie przeciwnowotworowe stosowane było u 47,9% pacjentów otrzymujących produkt Cyramza łącznie z paklitakselem i u 46,0% pacjentów otrzymujących placebo łącznie z paklitakselem.

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

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

	Cyramza łącznie z paklitakselem N=330	Placebo łącznie z paklitakselem N=335
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana (95% CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,0169	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące		
Mediana (95% CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,0001	

REGARD

Badanie kliniczne REGARD, wielonarodowościowe, badanie z losowym doбором chorych i podwójnie ślepą próbą dotyczące stosowania produktu leczniczego Cyramza łącznie z najlepszym leczeniem objawowym w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie z najlepszym leczeniem objawowym, przeprowadzono z udziałem 355 pacjentów z miejscowo nawracającym i nieresekcyjnym lub rozsianym rakiem żołądka (włącznie z gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub fluoropirymidynach. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), a drugorzędowym punktem końcowym czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (ang. progression-free survival, PFS). Warunkiem udziału w badaniu był stan sprawności 0-1 w skali ECOG oraz stwierdzenie progresji choroby w okresie 4 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków w ramach leczenia pierwszej linii choroby nowotworowej z przerzutami, albo podczas terapii adiuwantowej lub w okresie 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków w ramach terapii adiuwantowej. Warunkiem włączenia do badania było stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące $\leq 1,5$ mg/dl oraz stężenie AST i ALT co najwyżej 3-krotnie przekraczający górną granicę normy (GGN) lub co najwyżej 5-krotnie przekraczający GGN w przypadku obecności przerzutów w wątrobie.

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

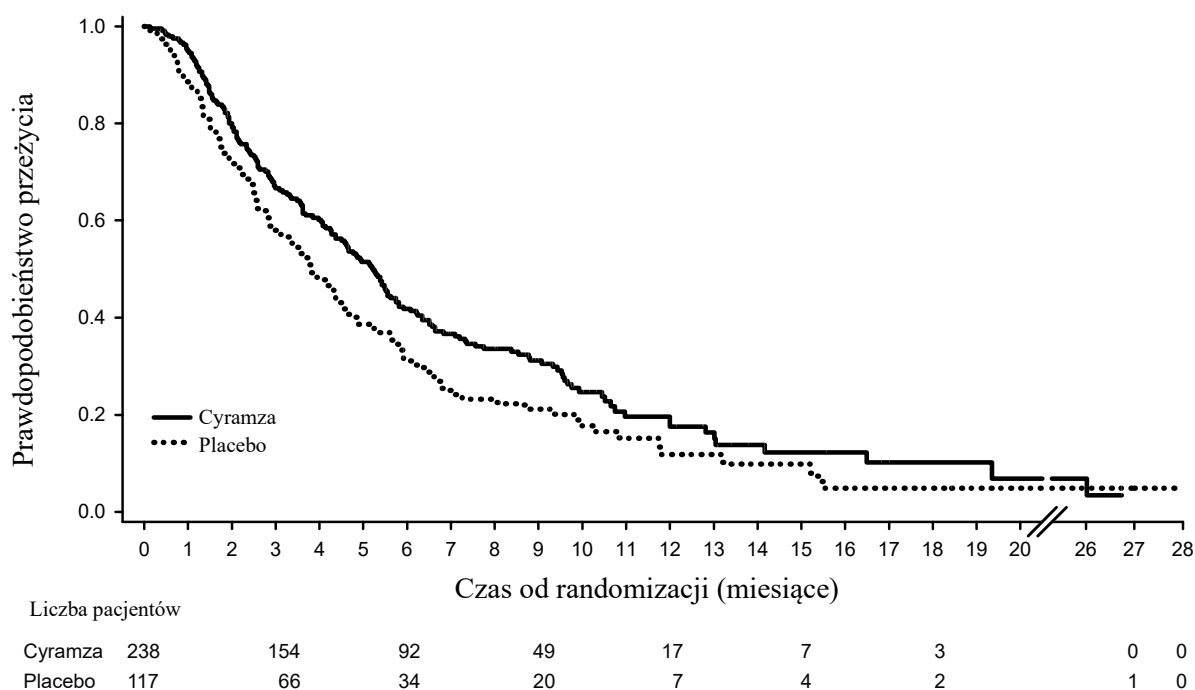
Tabela 10: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności - grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT- Intent to treat)

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

% wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie 12 tygodni (95% CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)
---	-------------------	------------------

Skróty: CI - przedział ufności

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



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

Rak okrężnicy i odbytnicy

RAISE

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

zakrzepowo-zatorowy, nadciśnienie tętnicze w stopniu 4., białkomocz w stopniu 3., incydent krwotoczny w stopniu 3.-4. lub perforacja jelita.

Łącznie 1072 pacjentów przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej schemat FOLFIRI w skojarzeniu z produktem Cyramza (n=536) w dawce 8 mg/kg lub schemat FOLFIRI z placebo (n=536). Wszystkie produkty lecznicze podawane były dożylnie. W skład schematu FOLFIRI wchodziły następujące leki: irynotekan w dawce 180 mg/m² podawany przez 90 minut i kwas foliowy w dawce 400 mg/m² podawany jednocześnie przez 120 minut; następnie podawano 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce uderzeniowej (bolus) wynoszącej 400 mg/m² przez 2 do 4 minut, a potem 5-FU w dawce 2400 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym 46 do 48 godzin. W obu grupach terapeutycznych cykle leczenia powtarzane były co 2 tygodnie. Pacjenci, którzy zrezygnowali ze stosowania co najmniej jednego leku podawanego w ramach schematu leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, mogli kontynuować przyjmowanie pozostałych leków do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS), do drugorzędowych punktów końcowych należały: czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz jakość życia (QoL) oceniana przy użyciu kwestionariusza Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Chorób Nowotworowych (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30. Czynniki stratyfikacyjnymi podczas randomizacji były region geograficzny, status mutacji KRAS w tkance nowotworowej (gen zmutowany lub typu dzikiego) oraz czas, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby (TTP, czas do progresji) (<6 miesięcy lub ≥6 miesięcy).

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

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

Przeprowadzono wstępnie zaplanowane analizy OS i PFS według czynników stratyfikacji. Ryzyko względne (HR) dla OS wyniosło 0,82 (95% CI: 0,67- 1,0) u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego oraz 0,89 (95% CI: 0,73- 1,09) u pacjentów z mutacją genu KRAS w tkance nowotworowej. Ryzyko względne (HR) dla OS wyniosło 0,86 (95% CI: 0,73- 1,01) w przypadku pacjentów, u których od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby upłynęło ≥6 miesięcy, oraz 0,86 (95% CI: 0,64- 1,13) w przypadku pacjentów, u których od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do momentu stwierdzenia progresji choroby upłynęło <6 miesięcy. W przeprowadzonych analizach we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, zarówno w zakresie

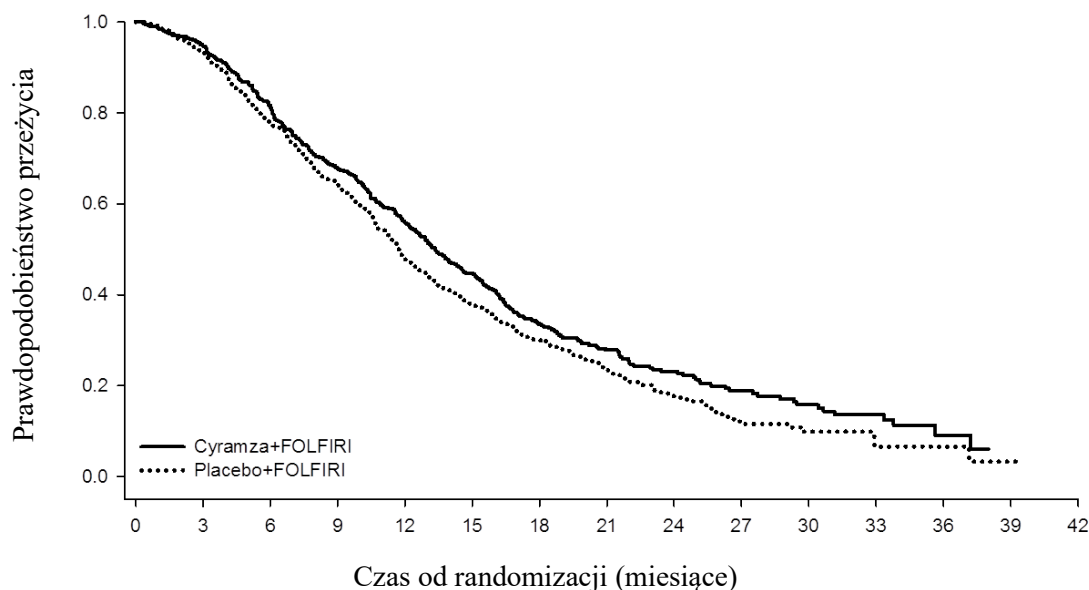
PFS jak i OS, w podziale z uwzględnieniem wieku (<65 i ≥ 65 lat), płci, rasy, stanu sprawności w skali ECOG (0 lub ≥ 1), liczby narządów zajętych przez proces chorobowy, obecności przerzutów wyłącznie w wątrobie, umiejscowienia guza pierwotnego (okreźnica lub odbytnica), stężenia antygenu rakowo-płodowego ($<200\mu\text{g/l}$, $\geq 200\mu\text{g/l}$), uzyskano lepsze wyniki leczenia w przypadku stosowania produktu Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu do stosowania placebo łącznie ze schematem FOLFIRI. Ryzyko względne (HR) wyniosło $<1,0$ w 32 spośród 33 wstępnie określonych podgrup w analizie OS. Jedna podgrupa, w której ryzyko względne wyniosło >1 , obejmowała pacjentów, u których do progresji choroby doszło przed upływem 3 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia pierwszej linii bewacyzumabem (HR 1,02 [95% CI: 0,68- 1,55]). Tę podgrupę można uznać za grupę osób z chorobą o agresywnym przebiegu, stosunkowo oporną na leczenie pierwszej linii. W obu grupach leczonych mediana OS u pacjentów, u których wystąpiła neutropenia była dłuższa, wobec tych pacjentów, u których neutropenia nie wystąpiła. Mediana OS u pacjentów, u których wystąpiła neutropenia jakiegokolwiek stopnia była większa w grupie pacjentów otrzymujących ramucyrumab (16,1 miesiące) wobec grupy pacjentów leczonej z udziałem placebo (12,6 miesiące). Mediana OS u pacjentów, u których nie wystąpiła neutropenia wyniosła 10,7 miesiące w obydwu grupach badanych.

Tabela 11: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności – grupa pacjentów ITT

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

Skróty: CI (confidence interval) = przedział ufności

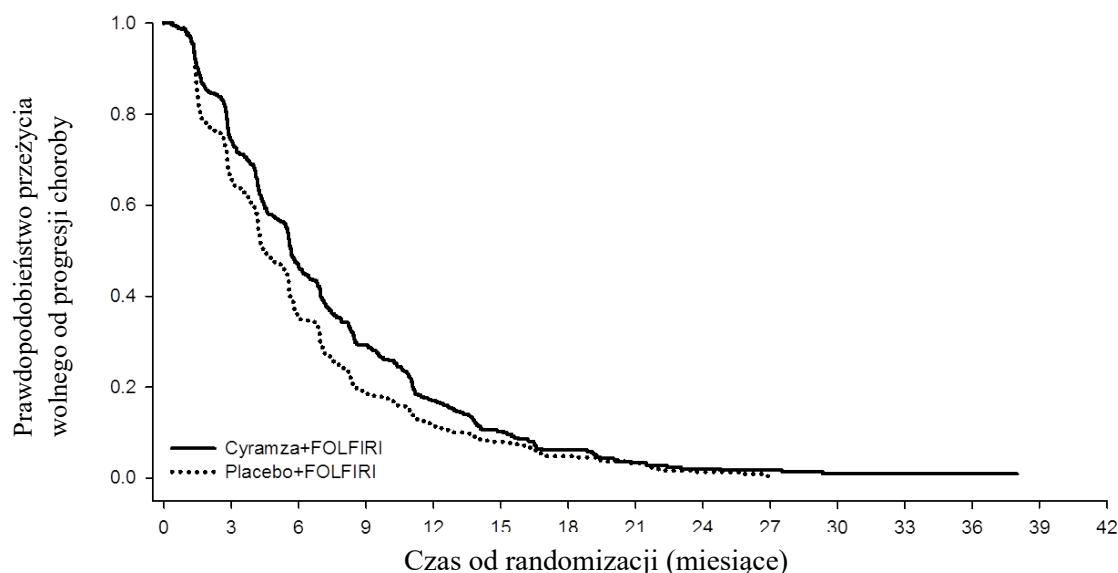
Rycina 4: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej produkt Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu ze stosowaniem placebo łącznie ze schematem FOLFIRI, w badaniu RAISE



Liczba pacjentów

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

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



Liczba pacjentów

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

Wartość ORR była zbliżona w obydwu grupach leczonych (13,4% wobec 12,5%, odpowiednio w grupie otrzymującej ramucyrumab w skojarzeniu z FOLFIRI wobec grupy otrzymującej z placebo z FOLFIRI). Wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja

choroby) był liczbowo wyższy u pacjentów leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wobec pacjentów stosujących placebo w połączeniu ze schematem FOLFIRI (odpowiednio 74,1% wobec 68,8%). W zakresie oceny jakości życia na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, pacjenci leczeni ramucyrumabem w połączeniu ze schematem FOLFIRI zgłosili w większości skal przemijające pogorszenie jakości życia (QoL) w porównaniu do pacjentów stosujących placebo w połączeniu ze schematem FOLFIRI. Po pierwszym miesiącu leczenia odnotowano kilka różnic między grupami leczonymi.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

RELAY

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

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

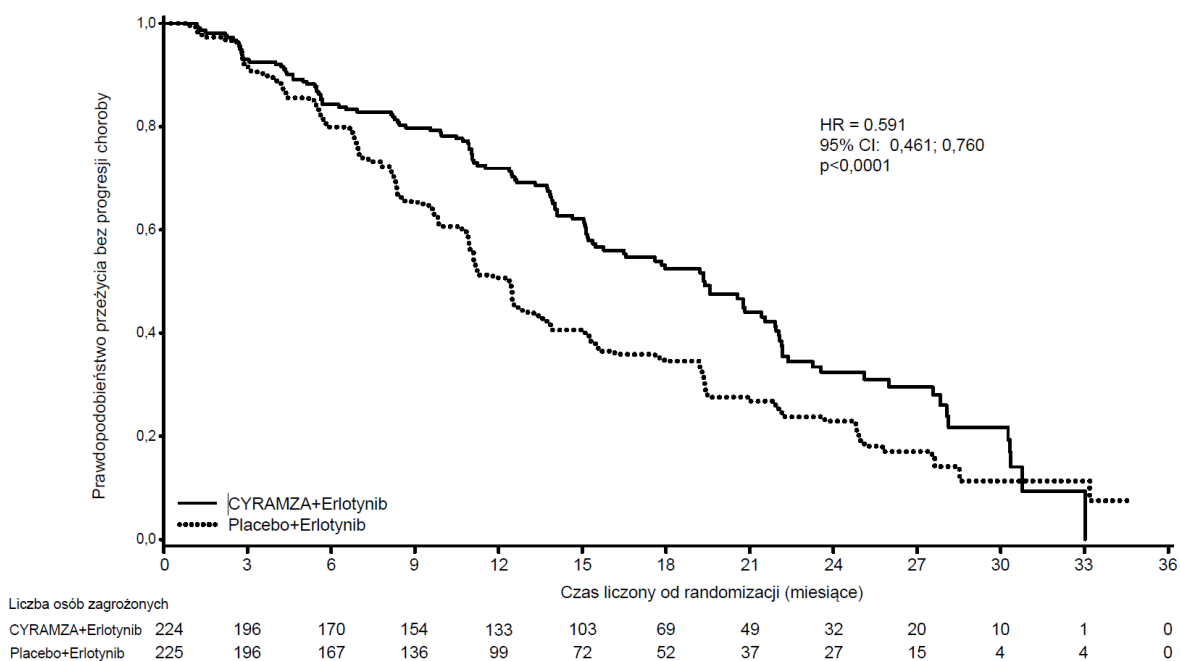
Tabela 12: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności w badaniu RELAY – grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Cyramza łącznie z erlotynibem N=224	Placebo łącznie z erlotynibem N=225
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Liczba zdarzeń (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana [miesiące] (95% CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,0001	
Całkowity czas przeżycia w analizie międzyokresowej		
Liczba zgonów (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediana [miesiące] (95% CI)	NR	NR
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,4209	

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa)		
Wskaźnik procentowy (95% CI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Czas odpowiedzi	N = 171	N = 168
Liczba zdarzeń (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana [miesiące] (95% CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Wartość p w teście log-rank bez stratyfikacji	0,0003	

Objaśnienie skrótów: CI (confidence interval) = przedział ufności, NR (not reached) = nie osiągnięto, CR (complete response) = odpowiedź całkowita, PR (partial response) = odpowiedź częściowa. W analizie OS zastosowano procedurę testowania hipotezy wg predefiniowanej hierarchii (ang. hierarchical testing procedure). OS analizowano tylko w przypadku, gdy wartość PFS była istotna. Obydwa punkty końcowe były chronione pod względem poziomu istotności alfa (ang. alpha-protected).

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



REVEL

REVEL, badanie z losowym doбором chorych i podwójnie ślełą próbą, oceniające stosowanie produktu Cyramza w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do placebo łącznie z docetakselem, przeprowadzono z udziałem 1253 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie histologicznym raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu jednej linii leczenia opartej na pochodnej platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS). Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Cyramza w skojarzeniu z docetakselem (n=628) lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z docetakselem (n=625). Czynniki stratyfikacyjne podczas randomizacji były region geograficzny, płeć, stosowanie wcześniejszego leczenia podtrzymującego oraz stan sprawności w skali ECOG. Produkt Cyramza w dawce 10 mg/kg lub placebo oraz docetaksel w dawce 75 mg/m² podawano we wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu trwającego 21 dni. W ośrodkach zlokalizowanych w Azji Wschodniej docetaksel podawano w niższej dawce, wynoszącej 60

mg/m² raz na 21 dni. Z udziału w badaniu wykluczono osoby, u których niedawno stwierdzono poważne krwawienie pooperacyjne, krwawienie z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego; osoby z objawami krwawienia do OUN; osoby, u których stwierdzono naciekanie przez nowotwór dużych naczyń krwionośnych lub dróg oddechowych albo jamiste zmiany w obrębie guza; oraz osoby, u których w przeszłości występowały istotne krwawienia lub niekontrolowane zaburzenia zakrzepowe i skazy krwotoczne. Z badania wykluczono także pacjentów stosujących jakiekolwiek leki przeciwzakrzepowe lub przyjmujących przewlekłe niesteroidowe leki przeciwzapalne albo inne leki przeciwplatekcyjne oraz osoby z nieleczonymi, niestabilnymi klinicznie przerzutami w mózgu/OUN. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach nieprzekraczających 325 mg/dobę było dozwolone (patrz punkt 4.4). Do badania włączono ograniczoną liczbę osób ras innych niż biała (kaukaska), zwłaszcza osób rasy czarnej (2,6%). Dlatego doświadczenia związane ze stosowaniem ramucyrumabu w skojarzeniu z docetakselem u tych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium rozwoju, jak również u osób z zaburzeniami czynności nerek, chorobą układu sercowo-naczyniowego i otyłością, są ograniczone.

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

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

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

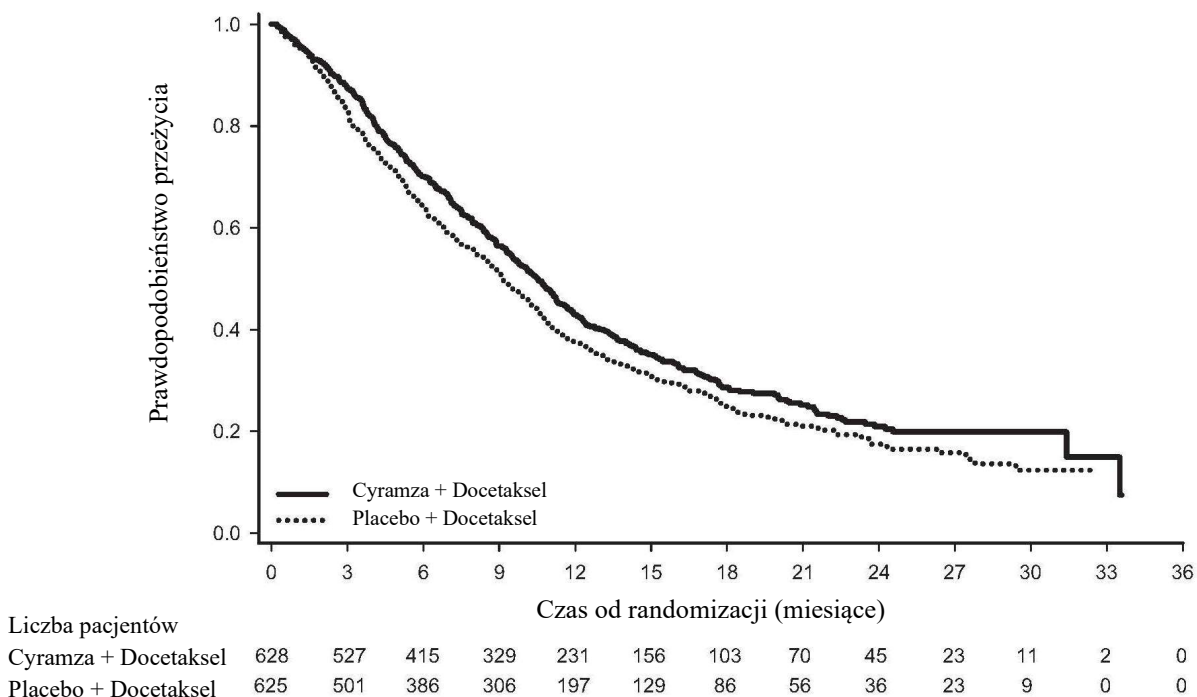
(HR dla OS 1,10; 95% CI: 0,89- 1,36; mediana OS [mOS]: 9,2 wobec 9,3 miesiąca, patrz punkt 4.4), pacjentów leczonych wcześniej taksoidami (HR 0,81; 95% CI: 0,62- 1,07; mOS 10,8 wobec 10,4 miesiąca) oraz osób, w przypadku których od daty rozpoczęcia wcześniejszego leczenia upłynęło ≥ 9 miesięcy (HR 0,95; 95% CI: od 0,75 do 1,2; mOS: 13,7 wobec 13,3 miesiąca). Wyniki oceny skuteczności podano w Tabeli 13.

Tabela 13: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności – grupa pacjentów ITT

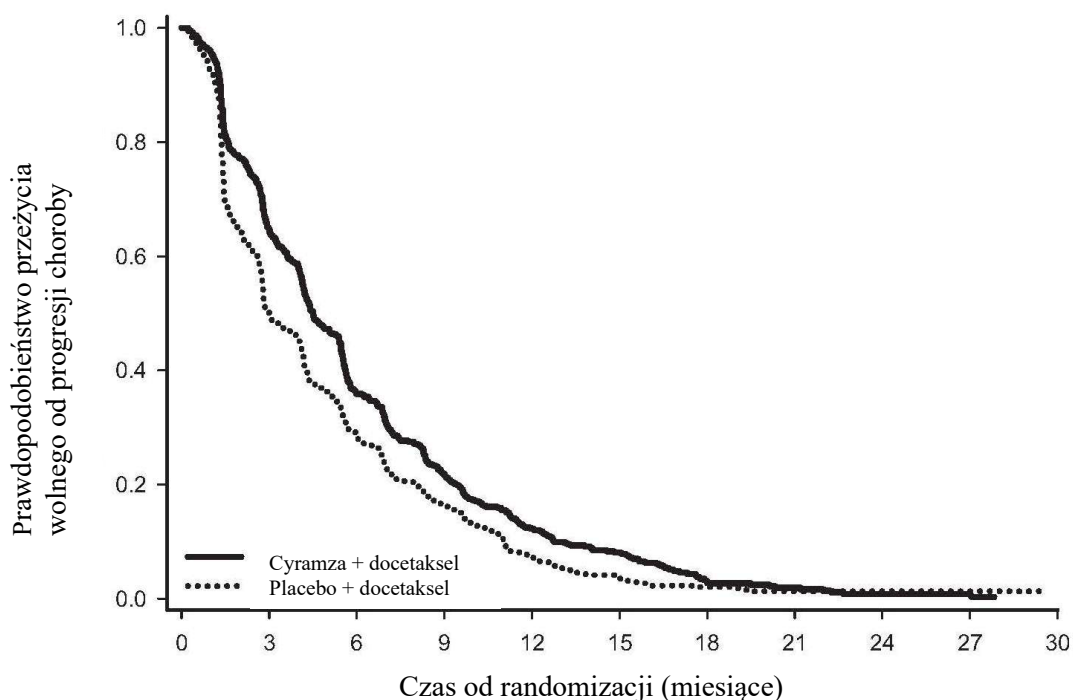
	Cyramza w skojarzeniu z docetakselem N=628	Placebo łącznie z docetakselem N=625
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana – miesiące (95% CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,024	
Czas przeżycia wolnego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

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

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



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



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

Rak wątrobowokomórkowy

REACH-2

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

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

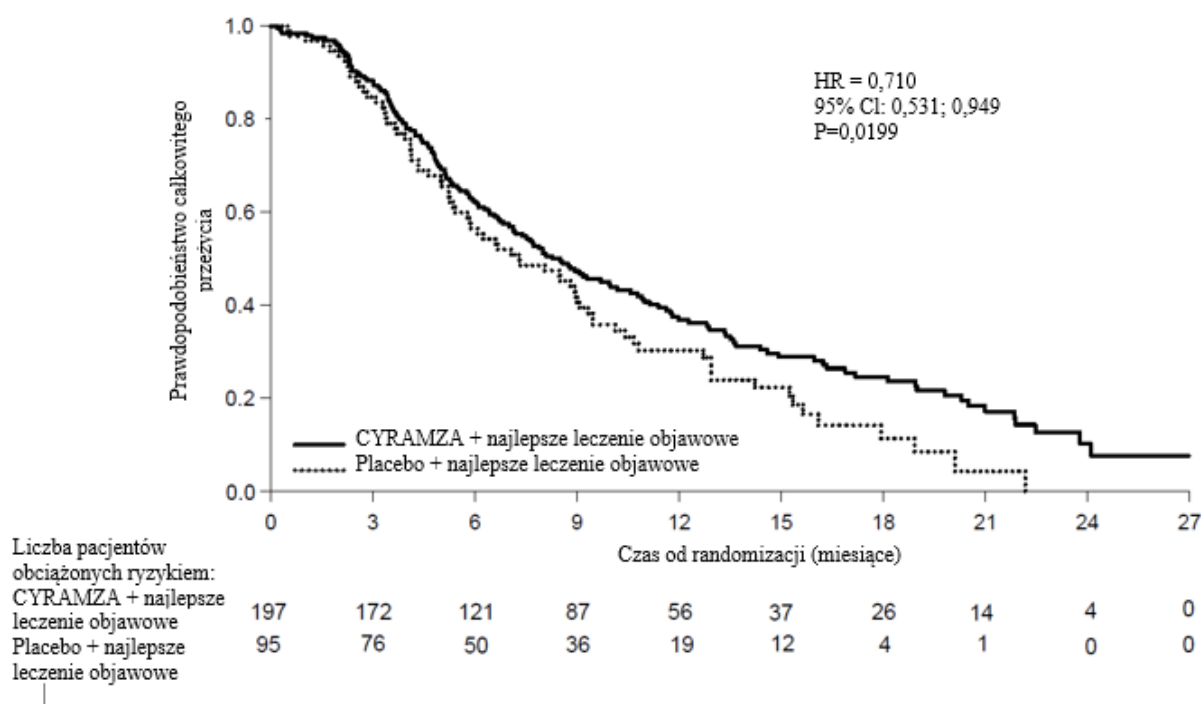
Wyjściowe cechy demograficzne pacjentów i cechy choroby w badaniu REACH-2 były na ogół zrównoważone we wszystkich grupach leczenia, z wyjątkiem stężenia AFP, które było mniejsze w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych produktem Cyramza wykazano statystycznie istotne wydłużenie całkowitego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

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

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

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

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



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

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

Immunogenność

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Bezpieczeństwo i farmakokinetykę (PK) ramucyrumabu w monoterapii oceniano w I4T-MC-JVDA, wielośrodkowym, otwartym badaniu I fazy z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 1 roku do 21 lat w celu określenia zalecanej dawki II fazy (ang. RP2D - *recommended phase 2 dose*). Badanie składało się z 2 części. W części A ramucyrumab podawano w dawce 8 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie 23 pacjentom z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami nie OUN. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. RP2D została ustalona na 12 mg/kg mc. przy podawaniu co 2 tygodnie. W części B ramucyrumab podawano w RP2D 6 pacjentom z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami OUN w celu oceny tolerancji w tej populacji. Nie zaobserwowano odpowiedzi guza ani w części A, ani w B.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Po zastosowaniu ramucyrumabu według schematu dawkowania 10 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnie geometryczne wartości C_{min} ramucyrumabu w surowicy pobranej od pacjentów z NDRP wyniosły 68,5 µg/ml (zakres: 20,3-142 µg/ml) i 85,7 µg/ml (zakres: 36,0-197 µg/ml) odpowiednio przed podaniem czwartej i siódmej dawki ramucyrumabu stosowanego w skojarzeniu z erlotynibem.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Zależność od dawki i czasu

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę ramucyrumabu. Na podstawie danych PopPK ustalono, że poziom ekspozycji na

ramucyrumab był podobny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 60 do < 90 ml/min.), umiarkowanym (CrCl ≥ 30 do < 60 ml/min.) lub ciężkim (CrCl 15-29 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥ 90 ml/min.).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na ramucyrumab u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (dzieci >12 miesięcy i <21 lat) z opornymi na leczenie guzami litymi, w tym guzami OUN, po podaniu pojedynczej dawki lub dawek wielokrotnych 8 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. była podobna do ekspozycji uzyskanej u dorosłych pacjentów. Ponadto ekspozycja na ramucyrumab po dawce 12 mg/kg mc. była podobna w przedziale wiekowym od >12 miesięcy do <21 lat.

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie

Skuteczność

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

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

Bezpieczeństwo

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

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

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

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

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3. Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata.

Po rozcieńczeniu

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

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

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Opakowanie zawierające 1 fiołkę o pojemności 10 ml.

Opakowanie zawierające 2 fiołki o pojemności 10 ml.

Opakowanie zawierające 1 fiołkę o pojemności 50 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie należy wstrząsać fiołką.

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

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

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

Użycie fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Opierając się na wyliczonej objętości ramucyrumabu, należy z fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml usunąć odpowiednią objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną

objętość ramucyrumabu do pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Całkowita końcowa objętość roztworu w pojemniku powinna wynieść 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. Nie wolno zamrażać roztworu do infuzji ani wstrząsać nim. Nie wolno rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi produktami leczniczymi lub elektrolitami.

Użycie pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/957/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 września 2019

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

25 lipca 2022

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