

1. NÁZOV LIEKU

Cyramza® 10 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 10 mg ramucirumabu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg ramucirumabu.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg ramucirumabu.

Ramucirumab je ľudská monoklonálna protilátka triedy IgG1, ktorá vzniká v myších (NS0) bunkách technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje približne 17 mg sodíka a 1 mg polysorbátu 80.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje približne 85 mg sodíka a 5 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry až mierne opalizujúci a bezfarebný až žltkastý roztok s pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm žalúdka

Cyramza v kombinácii s paklitaxelom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilou rakovinou žalúdka alebo adenokarcinómom gastroezofageálneho spojenia s progresiou ochorenia, po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny a fluórpyrimidínu (pozri časť 5.1).

Cyramza v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilou rakovinou žalúdka alebo adenokarcinómom gastroezofageálneho spojenia s progresiou ochorenia, po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny alebo fluórpyrimidínu, pre ktorých liečba v kombinácii s paklitaxelom nie je vhodná (pozri časť 5.1).

Kolorektálny karcinóm

Cyramza, v kombinácii s FOLFIRI (irinotekan, kyselina folínová a 5-fluóruracil), je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) s progresiou ochorenia počas prechádzajúcej liečby bevacizumabom, oxaliplatinou a fluórpyrimidínom alebo po nej.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Cyramza v kombinácii s erlotinibom je indikovaná na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivačnými mutáciami receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR, epidermal growth factor receptor) (pozri časť 5.1).

Cyramza v kombinácii s docetaxelom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc s progresiu ochorenia po chemoterapii na báze platiny.

Hepatocelulárny karcinóm

Cyramza v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom, u ktorých je hladina sérového alfa-fetoproteínu (AFP) ≥ 400 ng/ml a ktorí boli predtým liečení sorafenibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu ramucirumabom musia začať lekári s onkologickou praxou a pacient musí byť pod ich dohľadom.

Dávkovanie

Rakovina žalúdka a adenokarcinóm gastroezofageálneho spojenia (GEJ)

Cyramza v kombinácii s paklitaxelom

Odporúčaná dávka ramucirumabu je 8 mg/kg v 1. a 15. deň 28-denného cyklu, pred infúziou paklitaxelu. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 80 mg/m² a je podávaná vo forme intravenózneho infúzie v trvaní asi 60 minút v 1., 8. a 15. deň 28-denného cyklu. Pred každou infúziou paklitaxelu sa má pacientovi urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu a biochemické vyšetrenie krvi kvôli vyhodnoteniu funkcie pečene. Kritériá, ktoré sa majú dodržať pred každou infúziou paklitaxelu, sú uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1: Kritériá, ktoré treba dodržať pred každým podaním paklitaxelu

	Kritériá
Neutrofily	1. deň: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. a 15. deň: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Krvné doštičky	1. deň: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. a 15. deň: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubín	$\leq 1,5 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (ULN)
Aspartát aminotransferáza (AST)/Alanín aminotransferáza (ALT)	Bez metastáz v pečeni: ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN Metastázy v pečeni: ALT/AST $\leq 5 \times$ ULN

Cyramza ako monoterapia

Odporúčaná dávka ramucirumabu v monoterapii je 8 mg/kg každé 2 týždne.

Kolorektálny karcinóm

Odporúčaná dávka ramucirumabu je 8 mg/kg každé 2 týždne a podáva sa intravenóznou infúziou pred podaním FOLFIRI. Pred chemoterapiou sa má pacientom urobiť kompletný krvný obraz. Kritériá, ktoré je potrebné pred FOLFIRI splniť, sú uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Kritériá, ktoré majú byť splnené pred podaním FOLFIRI

	Kritériá
Neutrofily	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Krvné doštičky	$\geq 100 \times 10^9/l$
Gastrointestinálna toxicita súvisiaca s chemoterapiou	≤ 1 . stupeň (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

Cyramza v kombinácii s erlotinibom na liečbu NSCLC s aktivačnými mutáciami EGFR
Odporúčaná dávka ramucirumabu v kombinácii s erlotinibom je 10 mg/kg každé dva týždne.

Stav EGFR mutácií sa má určiť pred začatím liečby ramucirumabom s erlotinibom pomocou validovanej skúšobnej metódy. Pre podávanie erlotinibu pozri informácie o dávkovaní a podávaní v písomnej informácii erlotinibu.

Cyramza v kombinácii s docetaxelom na liečbu NSCLC po chemoterapii na báze platiny
Odporúčaná dávka ramucirumabu je 10 mg/kg v 1. deň 21-denného cyklu podaná pred infúziou docetaxelu. Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² podávaná intravenóznou infúziou počas približne 60 minút v 1. deň 21-denného cyklu. Pre východoázijských pacientov je potrebné zvážiť nižšiu počiatočnú dávku docetaxelu 60 mg/m² v 1. deň 21-denného cyklu. Podrobné informácie o dávkovaní nájdete v písomnej informácii docetaxelu.

Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

Odporúčaná dávka ramucirumabu ako monoterapie je 8 mg/kg hmotnosti každé 2 týždne.

Testovanie alfa-fetoproteínu (AFP) pri HCC

Výber pacientov s HCC sa má uskutočniť na základe sérovej koncentrácie AFP ≥ 400 ng/ml overenej validovaným AFP testom pred začatím liečby ramucirumabom (pozri časť 5.1).

Trvanie liečby

Odporúča sa, aby liečba pokračovala do progresie ochorenia alebo dovtedy, kým sa neobjaví neprijateľná toxicita.

Premedikácia

Pred infúziou ramucirumabu sa odporúča premedikácia antagonistom histamínu H1 (napríklad difenhydramínom). Ak sa u pacienta objaví s infúziou súvisiaca reakcia 1. alebo 2. stupňa, premedikácia sa musí použiť pri všetkých nasledujúcich infúziách. Ak sa u pacienta vyskytne s infúziou súvisiaca reakcia (IRR) 1. alebo 2. stupňa, podajte dexametazón (alebo jeho ekvivalent); potom, pri nasledujúcich infúziách, ako premedikáciu podávajte nasledujúce lieky alebo ich ekvivalenty: intravenózne podávaný antagonistu histamínu H1 (napríklad difenhydramín hydrochlorid), paracetamol a dexametazón.

Pozri príslušnú písomnú informáciu paklitaxelu, zložiek FOLFIRI a docetaxelu (podľa toho, ktoré je relevantné), pre informácie o premedikácii a ďalšie informácie.

Úprava dávkovania pre ramucirumab

Reakcie súvisiace s infúziou

V prípade, ak sa u pacienta vyskytla IRR 1. alebo 2. stupňa, rýchlosť podávania infúzie ramucirumabu sa má znížiť o 50 % počas celého trvania podávania infúzie a počas všetkých nasledujúcich infúzií. Podávanie ramucirumabu sa má v prípade IRR 3. alebo 4. stupňa ihneď a natrvalo prerušiť (pozri časť 4.4).

Hypertenzia

Pred každým podaním ramucirumabu sa má monitorovať krvný tlak pacienta a liečiť podľa klinickej indikácie. V prípade závažnej hypertenzie sa má liečba ramucirumabom dočasne prerušiť dovtedy, kým nebude kontrolovaná liečbou. Ak sa vyskytne medicínsky závažná hypertenzia, ktorá sa nedá bezpečne kontrolovať antihypertenzívnou liečbou, liečba ramucirumabom sa má natrvalo prerušiť (pozri časť 4.4).

Proteinúria

Pacienti majú byť počas liečby ramucirumabom monitorovaní na vznik alebo zhoršenie proteinúrie. Ak bude bielkovina v moči na diagnostickom prúžku $\geq 2+$, má sa vykonať 24-hodinový zber moču. Ak bude hladina bielkovín v moči ≥ 2 g/24 hod., liečba ramucirumabom sa má dočasne prerušiť. Ak sa hladina bielkovín v moči vráti na < 2 g/24 hod., má sa opäť začať s liečbou so zníženou úrovňou dávky (pozri tabuľku č. 3). Druhé zníženie dávky (pozri tabuľku č. 3) sa odporúča v prípade, ak sa znovu objaví hladina bielkovín v moči ≥ 2 g/24 hod.

Ak bude hladina bielkovín v moči > 3 g/24 hod. alebo v prípade výskytu nefrotického syndrómu, sa má liečba ramucirumabom natrvalo prerušiť.

Tabuľka č. 3: zníženie dávky ramucirumab pri proteinúrii

pôvodná dávka ramucirumabu	prvé zníženie dávky	druhé zníženie dávky
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektívna operácia alebo porucha hojenia rán

Liečba ramucirumabom sa má dočasne prerušiť najmenej 4 týždne pred elektívnou operáciou. Liečba ramucirumabom sa má dočasne prerušiť v prípade komplikácii pri hojení rán dovtedy, kým sa rana celkom nezahojí (pozri časť 4.4).

Trvalé ukončenie liečby

Liečba ramucirumabom má byť trvalo ukončená v prípade:

- závažných cievnych tromboembolických príhod (pozri časť 4.4).
- gastrointestinálnych perforácií (pozri časť 4.4).
- závažného krvácania: krvácania 3. alebo 4. stupňa podľa NCI CTCAE (pozri časť 4.4).
- spontánneho vzniku fistuly (pozri časť 4.4).
- hepatickej encefalopatie alebo hepatorenálneho syndrómu (pozri časť 4.4).

Úprava dávky paklitaxelu

Zníženie dávky paklitaxelu sa môže aplikovať na základe stupňa toxicity, ktorá sa u pacienta vyskytne. V prípade 4. stupňa hematologickej toxicity podľa NCI CTCAE alebo 3. stupňa nehematologickej toxicity súvisiacej s paklitaxelom sa u všetkých nasledujúcich cyklov odporúča znížiť dávku paklitaxelu o 10 mg/m². Druhé zníženie o 10 mg/m² sa odporúča v prípade, ak táto toxicita pretrváva alebo sa opäť objavuje.

Úprava dávky FOLFIRI

Zníženie dávok jednotlivých zložiek FOLFIRI sa môže robiť pre špecifickú toxicitu. Úprava dávky každej zložky FOLFIRI sa má robiť samostatne a je uvedená v tabuľke č. 4. Tabuľka č. 5 uvádza podrobnosti o odložení dávok alebo znížení dávok zložiek FOLFIRI v nasledujúcom cykle na základe najvyššieho stupňa špecifických nežiaducich reakcií na liek.

Tabuľka č. 4: Zníženie dávky FOLFIRI

Zložka FOLFIRI ^a	Hladina dávky			
	Začiatková dávka	-1	-2	-3
Irinotekan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
Bolus 5-FU	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
Infúzia 5-FU	2400 mg/m ² počas 46-48 hodín	2000 mg/m ² počas 46-48 hodín	1600 mg/m ² počas 46-48 hodín	1200 mg/m ² počas 46-48 hodín

^a 5-FU = 5-fluóruuracil.

Tabuľka č. 5: Úprava dávky zložiek FOLFIRI ako dôsledok špecifických nežiaducich reakcií lieku (Adverse drug reaction, ADR)

ADR	Stupeň NCI CTCAE	Úprava dávky v 1. deň cyklu nasledujúceho po ADR	
Hnačka	2	Ak sa hnačka zlepší na stupeň ≤ 1 , znížte 5-FU o 1 úroveň dávky. V prípade hnačky 2. stupňa, znížte 5-FU a irinotekan o 1 úroveň dávky.	
	3	Ak sa hnačka zlepší na stupeň ≤ 1 , znížte 5-FU a irinotekan o 1 úroveň dávky.	
	4	Ak sa hnačka zlepší na stupeň ≤ 1 , znížte 5-FU a irinotekan o 2 úrovne dávky. Ak sa hnačka 4. stupňa nezlepší na stupeň ≤ 1 , nepodávajte 5-FU a irinotekan počas najviac 28* dní až do zlepšenia na stupeň ≤ 1 .	
Neutropénia alebo trombocytopenia		<u>Hematologické kritériá z tabuľky č. 2 sú splnené</u>	<u>Hematologické kritériá z tabuľky č. 2 nie sú splnené</u>
	2	Žiadna úprava dávkovania.	5-FU a irinotekan znížte o 1 úroveň dávky.
	3	Znížte 5-FU a irinotekan o 1 úroveň dávky.	Odložte podávanie 5-FU a irinotekanu najviac na 28* dní až do zlepšenia na stupeň ≤ 1 , potom znížte dávku 5-FU a irinotekanu o 1 úroveň.
	4	Znížte 5-FU a irinotekan o 2 úrovne dávky.	Odložte podávanie 5-FU a irinotekanu najviac na 28* dní až do zlepšenia na stupeň ≤ 1 , potom znížte dávku 5-FU a irinotekanu o 2 úrovne.

ADR	Stupeň NCI CTCAE	Úprava dávky v 1. deň cyklu nasledujúceho po ADR	
Stomatitída/mukozitída	2	Ak sa stomatitída/mukozitída zlepši na stupeň ≤ 1 , znížte 5-FU o 1 úroveň dávky. Pri opakujúcej sa stomatitíde 2. stupňa znížte 5-FU o 2 úrovne dávky.	
	3	Ak sa stomatitída/mukozitída zlepši na stupeň ≤ 1 , znížte 5-FU o 1 úroveň dávky. Ak sa stomatitída/mukozitída 3. stupňa nezlepši na stupeň ≤ 1 , odložte podávanie 5-FU najviac na 28* dní až do zlepšenia na stupeň ≤ 1 , potom znížte dávku 5-FU o 2 úrovne dávky.	
	4	Nepodávajte 5-FU najviac 28* dní až do zlepšenia na stupeň ≤ 1 , potom znížte dávku 5-FU o 2 úrovne dávky.	
Febrilná neutropénia		<u>Hematologické kritériá z tabuľky č. 2 sú splnené a horúčka ustúpila</u>	<u>Hematologické kritériá z tabuľky č. 2 nie sú splnené a horúčka ustúpila</u>
		5-FU a irinotekan znížte o 2 úrovne dávky.	Odložte podávanie 5-FU a irinotekanu najviac na 28* dní až do zlepšenia na stupeň ≤ 1 , potom znížte dávku 5-FU a irinotekanu o 2 úrovne dávky. Pred ďalším cyklom zvažte použitie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF).

* 28-denné obdobie začína v 1. deň cyklu nasledujúcom po ADR.

Úprava dávky docetaxelu

Zníženie dávky docetaxelu je možné aplikovať na základe stupňa toxicity, ktorá sa u pacienta vyskytne. Pacientom, u ktorých sa počas liečby docetaxelom vyskytla buď febrilná neutropénia, neutrofilý < 500 buniek/ mm^3 dlhšie ako 1 týždeň, závažná alebo kumulatívna kožná reakcia, alebo nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa, sa má liečba do odoznenia toxicity prerušiť. Vo všetkých nasledujúcich cykloch sa odporúča znížiť dávku docetaxelu o 10 mg/m^2 . Druhá redukcia dávky, o 15 mg/m^2 sa odporúča, ak tieto toxicity pretrvávajú alebo sa opakujú. V prípade východoázijských pacientov s počiatočnou dávkou 60 mg/m^2 sa má liečba docetaxelom ukončiť (pozri Dávkovanie).

Osobitné populácie

Starší

Z údajov v pivotných štúdiách doteraz nič nenasvedčuje tomu, že by pacienti starší ako 65 rokov boli vystavení vyššiemu riziku nežiaducich udalostí ako pacienti mladší ako 65 rokov. Znižovanie dávok sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

Žiadne formálne štúdie s Cyramzou sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neuskutočnili. Klinické údaje naznačujú, že u pacientov s miernou, strednou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2). Nie sú známe odporúčania pre redukciu dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Žiadne formálne štúdie s Cyramzou sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neuskutočnili. Klinické údaje naznačujú, že u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je nutná úprava dávky. Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa podávania ramucirumabu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Nie sú známe odporúčania pre redukciu dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Cyramzy u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Vzhľadom na obmedzené údaje nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pre indikácie pokročilej rakoviny žalúdka alebo adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, adenokarcinómu kolorekta, pre indikácie karcinómu pľúc ani hepatocelulárneho karcinómu neexistuje u pediatrickej populácie žiadne relevantné použitie ramucirumabu.

Spôsob podávania

Cyramza je na intravenózne použitie. Po zriadení sa Cyramza podáva vo forme intravenózne infúzie v trvaní približne 60 minút. Nemá byť podávaná ako intravenózny bolus alebo injekcia. Na dosiahnutie potrebného trvania infúzie v dĺžke približne 60 minút sa nemá prekročiť najvyššia rýchlosť infúzie 25 mg/min, naopak, trvanie infúzie sa má predĺžiť. Počas podávania infúzie je potrebné pacienta monitorovať na prejavy reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4) a treba zabezpečiť dostupnosť vhodného resuscitačného vybavenia.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

U pacientov s NSCLC je ramucirumab kontraindikovaný tam, kde sa vytvorila nádorová kavitácia alebo nádor postihuje veľké cievy (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Cievne tromboembolické príhody

V klinických štúdiách boli hlásené závažné, niekedy smrteľné cievne tromboembolické príhody (ATE - arterial thromboembolic events), vrátane infarktu myokardu, zástavy srdca, mozgovej mŕtvice a mozgovej ischémie. Podávanie ramucirumabu sa má natrvalo prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné ATE (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne perforácie

Ramucirumab je antiangiogénny liek a môže zvyšovať riziko gastrointestinálnych perforácií. U pacientov liečených ramucirumabom boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie. Podávanie ramucirumabu sa má natrvalo prerušiť u pacientov, u ktorých sa objavila gastrointestinálna perforácia (pozri časť 4.2).

Závažné krvácanie

Ramucirumab je antiangiogénny liek a môže zvyšovať riziko závažného krvácania. Podávanie ramucirumabu sa má natrvalo prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyskytlo krvácanie 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.2). U pacientov s náchylnosťou na krvácanie a u pacientov na liečbe antikoagulantami alebo inými súčasne podávanými liekmi, ktoré zvyšujú riziko krvácania, sa má monitorovať krvný obraz a koagulačné parametre. U pacientov s HCC so zjavnou vrátnicovou hypertenziou alebo s históriou ezofageálneho varixového krvácania sa má pred začatím liečby ramucirumabom v rámci štandardného liečebného postupu vykonať skrining a oštiehnie ezofageálnych varixov.

U pacientov s rakovinou žalúdka užívajúcich ramucirumab v kombinácii s paklitaxelom a u pacientov s mCRC užívajúcich ramucirumab v kombinácii s FOLFIRI bolo hlásené závažné gastrointestinálne krvácanie vrátane smrteľných prípadov.

Pľúcna hemorágia pri NSCLC

Pacienti so skvamóznou histológiou sú vystavení vyššiemu riziku vzniku vážneho pľúcneho krvácania, avšak v štúdií REVEL sa u pacientov so skvamóznou histológiou liečených ramucirumabom nepozorovalo zvýšené množstvo pľúcnej hemorágie 5. stupňa. Pacienti s NSCLC a s nedávnym pľúcny m krvácaním (> 2,5 ml alebo jasno červená krv), ako aj pacienti s preukázanou počiatočnou nádorovou kavitáciou, bez ohľadu na histológiu, alebo tí s akýmkoľvek náznakom nádorovej invázie alebo opuzdrením veľkých ciev, boli z klinických skúšaní vylúčení (pozri časť 4.3). Pacienti s NSCLC užívajúci akúkoľvek antikoagulačnú liečbu boli vylúčení z NSCLC klinickej štúdie REVEL a pacienti chronicky užívajúci nesteroidné protizápalové lieky alebo protidoštičkové látky boli vylúčení z NSCLC klinických štúdií REVEL a RELAY. Užívanie aspirínu v dávkach až 325 mg/deň bolo povolené (pozri časť 5.1).

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických skúšaníach s ramucirumabom boli hlásené reakcie súvisiace s podaním infúzie. Väčšina prípadov sa vyskytla počas alebo po prvom alebo druhom podaní infúzie. V priebehu podávania infúzie majú byť pacienti monitorovaní na prejavy precitlivenosti. K príznakom patrí stuhnutosť/triaška, bolesť chrbta/kíče, bolesť a/alebo stuhnutosť na hrudi, zimnica, návaly tepla, dýchavičnosť, chrípot, hypoxia a parestézia. V závažných prípadoch príznaky zahŕňajú bronchospazmus, supraventrikulárnu tachykardiu a hypotenziu. Podávanie ramucirumabu sa má okamžite a natrvalo prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyskytuje 3. alebo 4. stupeň IRR (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov užívajúcich ramucirumab bol v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo hlásený zvýšený výskyt závažnej hypertenzie. Vo väčšine prípadov sa hypertenzia liečila pomocou štandardnej antihypertenzívnej liečby. Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou boli zo štúdií vylúčení: liečba ramucirumabom sa u takýchto pacientov nemá začať, kým a pokiaľ ich preexistujúca hypertenzia nie je pod kontrolou. U pacientov, ktorí sa liečia ramucirumabom, sa má monitorovať krvný tlak. Podávanie ramucirumabu sa má v prípade závažnej hypertenzie dočasne prerušiť dovtedy, kým bude kontrolovaná liečbou. V prípade, ak medicínsky závažná hypertenzia nemôže byť kontrolovaná antihypertenzívnou liečbou, podávanie ramucirumabu sa má natrvalo prerušiť (pozri časť 4.2).

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

U pacientov užívajúcich ramucirumab boli zriedkavo hlásené prípady syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), vrátane smrteľných prípadov. Medzi príznaky PRES môžu patriť epileptické záchvaty, bolesti hlavy, nevoľnosť /

vracanie, strata zraku alebo znížený stav vedomia s pridruženou hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES sa môže potvrdiť na snímke mozgu (napr. pri magnetickej rezonancii). U pacientov s PRES prerušte liečbu ramucirumabom. Bezpečnosť opätovného nasadenia ramucirumabu u pacientov, u ktorých sa rozvinul PRES a zotavili sa z neho, nie je známa.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Cyramzou je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Poruchy hojenia rán

U pacientov so závažnými alebo zle sa hojacimi ranami nebol účinok ramucirumabu vyhodnocovaný. V štúdií so zvieratami ramucirumab nenarúšal hojenie rán. Keďže je však ramucirumab antiangiogénna liečba a môže mať nežiaduce účinky pri hojení rán, najmenej 4 týždne pred plánovanou operáciou sa liečba ramucirumabom nemá podávať. Rozhodnutie znovu začať s podávaním ramucirumabu po chirurgickom zákroku sa má zakladať na klinickom posúdení vhodného hojenia rán.

Ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú komplikácie s hojením rán, podávanie ramucirumabu sa má prerušiť dovtedy, kým sa rana úplne nezahojí (pozri časť 4.2).

Poruchy funkcie pečene

Pacientom so závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre B alebo C), cirhózou s pečeneovou encefalopatiou, klinicky závažným ascitom spôsobeným cirhózou alebo hepatorenálnym syndrómom sa má ramucirumab podávať opatrne. Údaje o účinnosti a bezpečnosti u týchto pacientov sú veľmi obmedzené. Ramucirumab sa má u týchto pacientov používať iba v prípade, ak sa usúdi, že možný prínos liečby prevýši možné riziko progresívneho zlyhania pečene.

Pri pacientoch s HCC, bola hepatálna encefalopatia vo vyššej miere hlásená u pacientov liečených ramucirumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky hepatálnej encefalopatie. Ramucirumab sa má natrvalo vysadiť v prípade hepatálnej encefalopatie alebo hepatorenálneho syndrómu (pozri časť 4.2).

Srdcové zlyhanie

V súhrnných údajoch z klinických štúdií s ramucirumabom bolo srdcové zlyhanie hlásené s numericky vyššou incidenciou u pacientov, ktorí užívali ramucirumab v kombinácii s rôznymi režimami chemoterapie alebo erlotinibom, v porovnaní s chemoterapiou alebo erlotinibom v monoterapii. Táto zvýšená incidencia sa nepozorovala u pacientov, ktorí dostávali ramucirumab v porovnaní s placebom z klinických štúdií s monoterapiou. Po uvedení ramucirumabu na trh sa pozorovalo srdcové zlyhanie väčšinou v kombinácii s paklitaxelom. U pacientov sa majú počas liečby sledovať klinické príznaky a prejavy srdcového zlyhania a ak sa rozvinú klinické príznaky a prejavy srdcového zlyhania, má sa zvážiť prerušenie liečby. Pozri časť 4.8.

Fistula

Ak sa pacientom podáva Cyramza, môže sa u ich vyskytnúť zvýšené riziko vzniku fistuly. Podávanie ramucirumabu sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa objavila fistula (pozri časť 4.2).

Proteinúria

Bola hlásená zvýšená incidencia proteinúrie u pacientov užívajúcich ramucirumab v porovnaní s placebom. Pacienti majú byť počas liečby ramucirumabom monitorovaní na vznik alebo zhoršenie proteinúrie. Ak bude bielkovina v moči na diagnostickom prúžku $\geq 2+$, má sa vykonať 24-hodinový zber moču. Ak bude hladina bielkovín v moči ≥ 2 g/24 hod., liečba ramucirumabom sa má dočasne prerušiť. Ak sa hladina bielkovín v moči vráti na < 2 g/24 hod., má sa opäť začať s liečbou so zníženou úrovňou dávky (6 mg/kg každé 2 týždne). Druhé zníženie dávky (na 5 mg/kg každé 2 týždne) sa odporúča v prípade, ak sa znovu objaví hladina bielkovín v moči ≥ 2 g/24 hod. Ak bude hladina bielkovín v moči > 3 g/24 hod. alebo v prípade výskytu nefrotického syndrómu, sa má liečba ramucirumabom natrvalo prerušiť.

Stomatitída

U pacientov užívajúcich ramucirumab v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo s chemoterapiou bol hlásený zvýšený výskyt stomatitídy. Ak sa objaví stomatitída, má sa okamžite začať so symptomatickou liečbou.

Poruchy funkcie obličiek

Nemáme k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min), ktorí boli liečení ramucirumabom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší pacienti s NSCLC

U pacientov užívajúcich ramucirumab s docetaxelom na liečbu NSCLC s progresiou ochorenia po chemoterapii na báze platiny sa pozoroval trend znižujúceho sa účinku s rastúcim vekom (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby starších sa má dôkladne prehodnotiť komorbidita spojená s pokročilým vekom, výkonnostným stavom a pravdepodobnou znášanlivosťou chemoterapie (pozri časti 4.2 a 5.1).

Pacienti vo veku 70 rokov a viac zaznamenali pri liečbe ramucirumabom v kombinácii s erlotinibom, ako prvolíniovej liečbe NSCLC s aktivačnými mutáciami EGFR, vyššiu incidencia nežiaducich účinkov ≥ 3 stupňa a všetkých stupňov závažných nežiaducich účinkov, v porovnaní s pacientmi mladšími ako 70 rokov.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej 10 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje približne 85 mg sodíka v jednej 50 ml injekčnej liekovke. To sa rovná približne 4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka (2 g) v potrave pre dospelých.

Polysorbát

Tento liek obsahuje približne 1 mg polysorbátu 80 v každej 1 ml a 5 mg polysorbátu 80 v každej 5 ml injekčnej liekovke.

4.5 Liekové a iné interakcie

Medzi ramucirumabom a paklitaxelom neboli pozorované žiadne liekové interakcie. Farmakokinetické vlastnosti paklitaxelu neboli ovplyvnené pri súbežnom podávaní s ramucirumabom, ani farmakokinetické vlastnosti ramucirumabu neboli ovplyvnené pri súbežnom podávaní s paklitaxelom. Farmakokinetika irinotekanu a jeho aktívneho metabolitu SN-38, nebola pri spoločnom podávaní s ramucirumabom ovplyvnená. Farmakokinetika docetaxelu či erlotinibu pri súbežnom podaní s ramucirumabom nebola ovplyvnená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktacia

Ženy v plodnom veku/ženská antikoncepcia

Ženám v plodnom veku je potrebné odporučiť, aby sa počas užívania Cyramzy vyhli otehotneniu a informovať ich o možných rizikách pre graviditu a plod. Ženy v plodnom veku majú počas užívania ramucirumabu a tri mesiace po užití poslednej dávky ramucirumabu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú známe žiadne údaje o podávaní ramucirumabu tehotným ženám. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu, sú štúdie na zvieratách nedostatočné (pozri časť 5.3). Pretože je angiogenéza pre udržanie gravidity a vývoj plodu dôležitá, inhibícia angiogenézy po podaní ramucirumabu môže mať za následok nežiaduce účinky na graviditu aj na plod. Cyramza sa má podávať iba vtedy, ak sa možný prínos liečby pre matku odôvodní oproti možnému riziku počas gravidity. Ak pacientka otehotnie počas liečby ramucirumabom, musí byť informovaná o možných rizikách pri udržaní gravidity a o riziku pre plod. Cyramza sa neodporúča počas gravidity ani na podávanie ženám v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ramucirumab vylučuje do ľudského mlieka. Očakáva sa, že vylučovanie do mlieka a perorálna absorpcia budú nízke. Keďže sa nedajú vylúčiť riziká pre dojčených novorodencov/dojčatá, má sa počas užívania Cyramzy a najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne informácie o účinku ramucirumabu na ľudskú fertilitu. Podľa štúdií na zvieratách môže byť ženská fertilita počas liečby ramucirumabom ohrozená (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cyramza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacientov vyskytnú príznaky ovplyvňujúce ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje až do ústupu týchto účinkov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou ramucirumabom (v monoterapii alebo v kombinácii s cytotoxickou chemoterapiou) boli:

- gastrointestinálna perforácia (pozri časť 4.4)
- závažné gastrointestinálne krvácanie (pozri časť 4.4)
- cievne tromboembolické príhody (pozri časť 4.4)
- syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (pozri časť 4.4)

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u pacientov liečených ramucirumabom v monoterapii sú: periférny edém, hypertenzia, hnačka, abdominálna bolesť, bolesť hlavy, proteinúria a trombocytopenia.

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami pozorovanými u pacientov liečených ramucirumabom v kombinácii s chemoterapiou sú: únava/asténia, neutropénia, hnačka, epistaxa a stomatitída.

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami pozorovanými u pacientov liečených ramucirumabom v kombinácii s erlotinibom sú: infekcie, hnačka, hypertenzia, stomatitída, proteinúria, alopecia a epistaxa.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Tabuľky 6 a 7 uvádzajú zoznam nežiaducich reakcií (ADR) na liek z placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III súvisiacich s ramucirumabom používaným v monoterapii na liečbu rakoviny žalúdka a HCC, alebo v kombinácii s rôznymi režimami chemoterapie alebo erlotinibu na liečbu rakoviny žalúdka, mCRC a NSCLC. ADR sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Na klasifikáciu frekvencie bol použitý nasledujúci dohovor pre ADR tabuľky:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

neznáme (z dostupných údajov)

V rámci každej skupiny miery výskytu sú ADR uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 6: ADR hlásené u pacientov liečených ramucirumabom v monoterapii vo fáze 3 klinických štúdií (REGARD, REACH-2 a REACH pacienti s hladinou alfa-fetoproteínu ≥ 400 ng/ml)

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia ^a	neutropenia ^a	
Poruchy metabolizmu a výživy		hypokalémia ^{a,b} hyponatremia ^a hypoalbuminémia ^a	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	hepatálna encefalopatia ^c	
Poruchy ciev	vysoký krvný tlak ^{a,d}	arteriálne tromboembolické príhody ^a	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha ^{a,c} hnačka	črevná obštrukcia ^a	gastrointestinálna perforácia ^a
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka ^a	
Poruchy obličiek a močových ciest	proteinúria ^{a,f}		

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	reakcie súvisiace s infúziou ^a	

- ^a Pojmy predstavujú skupinu udalostí, ktoré opisujú lekársku koncepciu a nie jednu udalosť alebo preferovaný termín.
- ^b Zahŕňa: hypokalémiu a zníženú hladinu draslíka v krvi.
- ^c Na základe štúdie REACH-2 a REACH (jednorazový ramucirumab u HCC). Zahŕňa hepatálnu encefalopatiu a hepatálnu kómu.
- ^d Zahŕňa: zvýšenie krvného tlaku a hypertenziu.
- ^e Zahŕňa: bolesti brucha, bolesti v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesti pečene.
- ^f Zahŕňa jeden prípad nefrotického syndrómu

Tabuľka č. 7: ADR hlásené u pacientov liečených ramucirumabom v kombinácii s chemoterapiou alebo erlotinibom vo fáze 3 klinických štúdií (RAINBOW, REVEL, RAISE a RELAY)

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcie ^{j, k}	sepsa ^{a, b}	
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia ^a leukopénia ^{a, c} trombocytopenia ^a anémia ^j	febrilná neutropénia ^d	
Poruchy metabolizmu a výživy		hypoalbuminémia ^a hyponatrémia ^a	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^j		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	hypertenzia ^{a, c}	arteriálne tromboembolické príhody ^a	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	pľúcna hemorágia ^{j, l}	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída hnačka	gastrointestinálne hemoragické udalosti ^{a, f} gastrointestinálna perforácia ^a krvácanie z ďasien ^j	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^j	syndróm palmo-plantárnej erytrodyzestézie ^g	
Poruchy obličiek a močových ciest	proteinúria ^{a, h}		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^{a, i} zápal sliznice ^d periférny edém		

- ^a Pojmy predstavujú skupinu udalostí, ktoré opisujú skôr lekársku koncepciu než jednu udalosť alebo preferovaný termín.
- ^b Na základe štúdie RAINBOW (ramucirumab s paklitaxelom).

- c Na základe štúdie RAINBOW (ramucirumab s paklitaxelom). Zahŕňa: leukopéniu a pokles počtu bielych krviniek.
- d Na základe štúdie REVEL (ramucirumab s docetaxelom).
- e Zahŕňa: zvýšenie krvného tlaku, hypertenziu a hypertenznú kardiomyopatiu.
- f Na základe štúdie RAINBOW (ramucirumab s paklitaxelom), štúdie REVEL (ramucirumab s docetaxelom) a štúdie RAISE (ramucirumab s FOLFIRI). Zahŕňa: análnu hemorágiu, hnačkovú hemorágiu, hemorágiu do žalúdka, gastrointestinálnu hemorágiu, hematémézu, hematochéziu, hemoroidnú hemorágiu, Malloryho-Weissov syndróm, melénu, ezofageálnu hemorágiu, rektálnu hemorágiu and hemorágiu do hornej časti gastrointestinálneho traktu.
- g Na základe štúdie RAISE (ramucirumab s FOLFIRI).
- h Zahŕňa prípady nefrotického syndrómu.
- i Na základe štúdie RAINBOW (ramucirumab s paklitaxelom) a štúdie REVEL (ramucirumab s docetaxelom). Zahŕňa: únavu a asténiu.
- j Na základe štúdie RELAY (ramucirumab s erlotinibom)
- k Infekcie zahŕňajú všetky uprednostňované výrazy, ktoré podľa triedy orgánových systémov spadajú pod infekcie a nákazy. Najčastejšie ($\geq 1\%$) infekcie 3. stupňa zahŕňajú pneumóniu, celulitídu, paronychiu, kožnú infekciu a infekciu močových ciest.
- l Zahŕňa hemoptýzu, laryngálnu hemorágiu, hemotorax (zaznamenaný fatálny prípad) a pľúcnu hemorágiu.

Klinicky relevantné reakcie (vrátane ≥ 3 . stupňa) súvisiace s antiangiogenicou liečbou pozorované u pacientov liečených ramucirumabom naprieč klinickými skúšaniami boli: gastrointestinálne perforácie, reakcie spojené s podávaním infúzie a proteinúria (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kolorektálny karcinóm

Ramucirumab v kombinácii s FOLFIRI

V klinickom skúšaní RAISE bola u pacientov s mCRC liečených ramucirumabom a FOLFIRI najčastejším ($\geq 1\%$) ADR vedúcim k ukončeniu liečby ramucirumabom proteinúria (1,5 %). Najčastejšími ($\geq 1\%$) ADR vedúcimi k ukončeniu liečby jednou alebo viacerými zložkami FOLFIRI: neutropénia (12,5 %), trombocytopenia (4,2 %), hnačka (2,3 %) a stomatitída (2,3 %). Zložka FOLFIRI, pre ktorú bola liečba najčastejšie ukončená, bol bolus 5-FU.

Nežiaduce reakcie z iných zdrojov

Tabuľka č. 8: ADR súvisiace s ramucirumabom hlásené počas klinického skúšania alebo po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	časté	menej časté	zriedkavé	neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	hemangióm			
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombotická mikroangiopatia	
Poruchy endokrinného systému	hypotyreóza			
Poruchy nervového systému			syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie	

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	časté	menej časté	zriedkavé	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				srdcové zlyhanie ^a
Poruchy ciev				aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia			

^a Po uvedení lieku na trh sa pri ramucirumabe pozorovalo srdcové zlyhanie, väčšinou v kombinácii s paklitaxelom. Pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: nežiaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Pediatrická populácia

V štúdií I4T-MC-JVDA neboli na základe obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených ramucirumabom v monoterapii rozpoznané žiadne nové zistenia o bezpečnosti (pozri časť 5.1). Jeden pacient v tejto štúdií mal progresívne rozširovanie distálnej femorálnej rastovej platničky. Dopad tohto nálezu na rast nie je známy. Na základe obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených ramucirumabom v kombinácii, neboli v štúdií J1S MC JV02 hlásené žiadne nové bezpečnostné zistenia (pozri časť 5.1).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o predávkovaní u ľudí. Cyramza bola podávaná vo fáze 1 štúdie v dávke najviac 10 mg/kg každé dva týždne, bez dosiahnutia najvyššej tolerovanej dávky. V prípade predávkovania sa má použiť podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, inhibitory VEGF/VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor), ATC kód L01FG02.

Mechanizmus účinku

Receptor VEGF-2 (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) je kľúčovým sprostredkovateľom VEGF-indukovanej angiogenézy. Ramucirumab je ľudská protilátka zacielená na receptor, ktorá sa špecificky viaže na receptor VEGF-2 a blokuje väzby VEGF-A, VEGF-C a VEGF-D. Následkom toho ramucirumab inhibuje ligandom stimulovanú aktiváciu receptora VEGF-2 a jeho nadväznú signálne komponenty, vrátane p44/p42 mitogénom aktivovaných proteínkináz, neutralizuje ligandom indukovanú proliferáciu a migráciu ľudských endotelových buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rakovina žalúdka

RAINBOW

Štúdie RAINBOW, celosvetového randomizovaného dvojito zaslepeného klinického skúšania s Cyramzou a paklitaxelom v porovnaní s placebom a paklitaxelom, sa zúčastnilo 665 pacientov s lokálne relapsujúcou a neresekovateľnou alebo metastázujúcou rakovinou žalúdka (vrátane adenokarcinómu GEJ) po chemoterapii na báze platiny a fluórpyrimidínu, s antracyklínom alebo bez neho. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežitie (OS) a sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali prežitie bez progresie (PFS) a celkovú mieru odpovede (ORR). Pacienti museli mať progresiu ochorenia v priebehu prvej línie liečby alebo do 4 mesiacov po podaní poslednej dávky prvej línie liečby a spĺňať kritériá pre ECOG PS 0-1. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a bola im podávaná Cyramza s paklitaxelom (n = 330) alebo placebo s paklitaxelom (n = 335). Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti, času do progresie od začiatku prvej línie liečby (< 6 mesiacov oproti ≥ 6 mesiacom) a merateľnosti ochorenia. Cyramza v dávke 8 mg/kg alebo placebo boli podávané vo forme intravenózneho infúzie každé 2 týždne (v 1. a 15. deň) 28-denného cyklu. Paklitaxel v dávke 80 mg/m² bol podávaný vo forme intravenózneho infúzie 1., 8., a 15. deň každého 28-denného cyklu.

Väčšine (75 %) pacientov randomizovaných v tomto klinickom skúšaní bola predtým podávaná kombinovaná liečba s platinou a fluórpyrimidínom bez antracyklínu. Zvyšok pacientov (25 %) predtým užíval kombinovanú liečbu na báze platiny a fluórpyrimidínu s antracyklínom. Dve tretiny pacientov mali progresiu ochorenia ešte v priebehu liečby prvej línie (66,8 %). Vstupné demografické údaje pacientov a charakteristika ich ochorenia boli obvykle vyrovnané v oboch liečebných skupinách: stredný vek bol 61 rokov; 71 % pacientov boli muži; 61 % boli belosi, 35 % Ázijci; ECOG PS bolo u 39 % pacientov 0, u 61 % pacientov bolo ECOG PS 1; 81 % pacientov malo merateľné ochorenie a 79 % malo rakovinu žalúdka; 21 % malo adenokarcinóm GEJ. U väčšiny pacientov (76 %) sa do 6 mesiacov od začiatku liečby prvej línie vyskytla progresia ochorenia. U pacientov užívajúcich Cyramzu s paklitaxelom bola stredná dĺžka liečby 19 týždňov a u pacientov užívajúcich placebo s paklitaxelom bola stredná dĺžka liečby 12 týždňov. Stredná relatívna intenzita dávky Cyramzy bola 98,6 % a placebo 99,6 %. Stredná relatívna intenzita dávky paklitaxelu bola 87,7 % v liečebnej skupine s Cyramzou a paklitaxelom a 93,2 % v skupine s placebom a paklitaxelom. Liečbu kvôli nežiaducim udalostiam prerušilo podobné percento pacientov: 12 % pacientov užívajúcich Cyramzu s paklitaxelom, v porovnaní s 11 % pacientov užívajúcich placebo s paklitaxelom. Následná systémová protirakovinová liečba po prerušení liečby bola podaná 47,9 % pacientov, ktorí užívali Cyramzu s paklitaxelom a 46,0 % pacientov užívajúcich placebo s paklitaxelom.

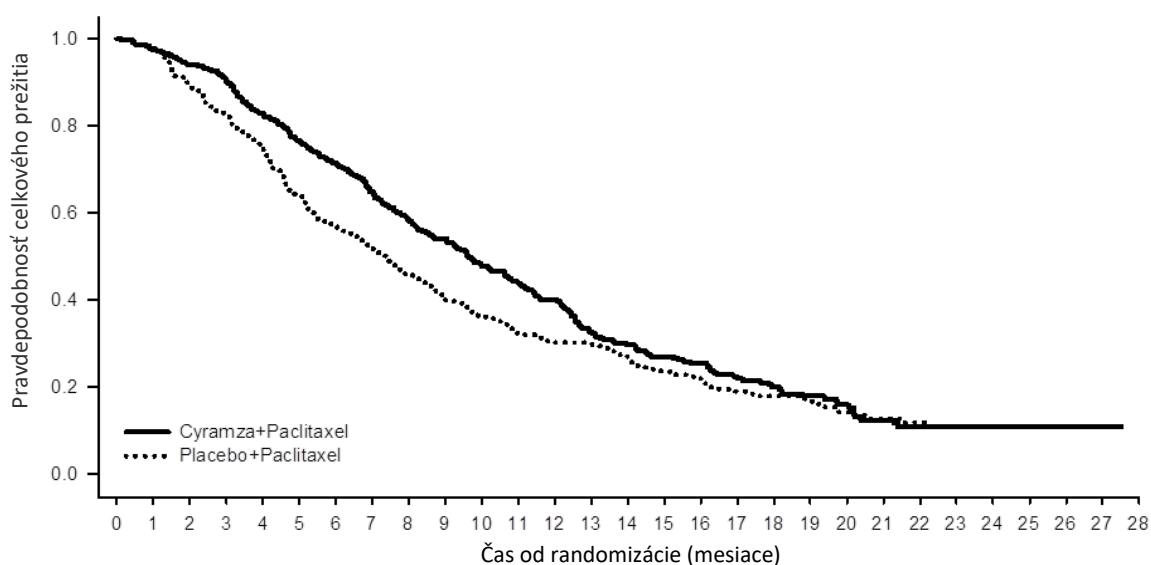
Celkové prežitie sa štatisticky významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Cyramzu s paklitaxelom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo s paklitaxelom (HR 0,807; 95 % CI: 0,678 - 0,962; p = 0,0169). Stredné prežitie sa zvýšilo o 2,3 mesiaca v prospech skupiny s Cyramzou a paklitaxelom: 9,63 mesiaca v skupine s Cyramzou a paklitaxelom a 7,36 mesiaca v skupine s placebom a paklitaxelom. Prežitie bez progresie sa štatisticky významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Cyramzu s paklitaxelom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo s paklitaxelom (HR 0,635; 95 % CI: 0,536 - 0,752; p < 0,0001). Stredné PFS sa zvýšilo o 1,5 mesiaca v prospech skupiny s Cyramzou a paklitaxelom: 4,4 mesiaca v skupine s Cyramzou a paklitaxelom a 2,9 mesiaca v skupine s placebom a paklitaxelom. Miera objektívnej odpovede [ORR (úplná odpoveď [CR] + čiastočná odpoveď [PR])] sa významne zlepšila u pacientov užívajúcich Cyramzu s paklitaxelom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo s paklitaxelom (pomer šancí [Odds ratio] 2,140; 95 % CI: 1,499 - 3,160; p = 0,0001). ORR v skupine s Cyramzou a paklitaxelom bola 27,9 % a v skupine s placebom a paklitaxelom bola 16,1 %. Zlepšenie OS a PFS boli konzistentne pozorované u predšpecifikovaných podskupín rozdelených podľa veku, pohlavia, rasy a vo väčšine ďalších predšpecifikovaných podskupín. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 9: Zhrnutie údajov o účinnosti – populácia ITT (Intent to Treat)

	Cyramza a paklitaxel N = 330	Placebo a paklitaxel N = 335
Celkové prežitie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95% CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Pomer rizík (95% CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,0169	
Prežitie bez progresie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95% CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Pomer rizík (95% CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	<0,0001	
Miera objektívnej odpovede (CR +PR)		
Miera- v percentách (95% CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Pomer šancí	2,140 (1,449; 3,160)	
Stratifikovaná CMH p-hodnota	0,0001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, CR= úplná odpoveď, PR= čiastočná odpoveď, CMH= Cochran-Mantel-Haenszelov test

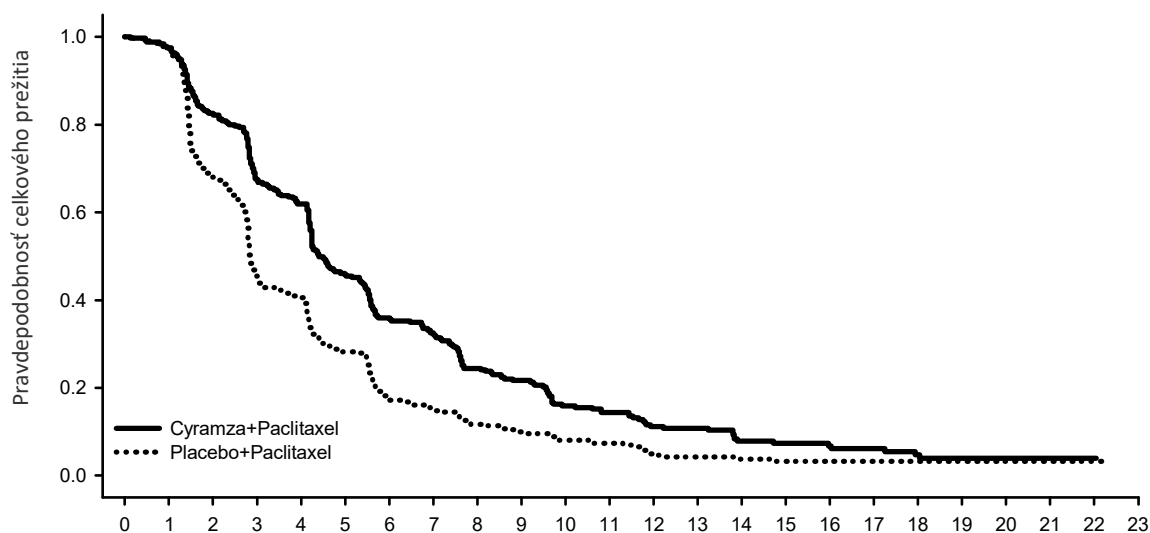
Obrázok č. 1: Kaplan-Meierove krivky celkového prežitia pre Cyramzu s paklitaxelom v porovnaní s placebom a paklitaxelom v štúdií RAINBOW



Počet pacientov na úrovni rizika

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

Obrázok č. 2: Kaplan-Meierove krivky prežitia bez progresie pre Cyramzu s paklitaxelom v porovnaní s placebom a paklitaxelom v štúdií RAINBOW



Počet pacientov na úrovni rizika	Čas od randomizácie (mesiace)											
Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

REGARD

Štúdie REGARD, multinárodného randomizovaného dvojito zaslepeného klinického skúšania Cyramzy s najlepšou podpornou liečbou (BSC = best supportive care) v porovnaní s placebom a BSC, sa zúčastnilo 355 pacientov s lokálne relapsujúcou a neresekovateľnou alebo metastázujúcou rakovinou žalúdka (vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia [GEJ]) po chemoterapii na báze platiny alebo fluórpyrimidínu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežitie (OS) a k sekundárnym koncovým ukazovateľom patrilo prežitie bez progresie (PFS) a 12-týždňová miera PFS. Zaradení pacienti museli mať progresiu ochorenia v priebehu prvej línie liečby alebo do 4 mesiacov od podania poslednej dávky prvej línie liečby metastázujúceho ochorenia, alebo počas adjuvantnej liečby alebo do 6 mesiacov od podania poslednej dávky adjuvantnej liečby a museli mať PS ECOG 0-1. Do klinického skúšania mohli byť zaradení iba tí pacienti, ktorí mali hodnoty celkového bilirubínu $\leq 1,5$ mg/dl, AST a ALT ≤ 3 -krát ULN alebo ≤ 5 -krát ULN v prípade, ak boli prítomné aj metastázy v pečeni.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a každé dva týždne im bola podávaná intravenózna infúzia Cyramzy 8 mg/kg (n = 238) alebo placebo (n = 117). Randomizácia bola stratifikovaná podľa úbytku hmotnosti v priebehu prvých 3 mesiacov (≥ 10 % oproti < 10 %), geografickej oblasti a polohy primárneho nádoru (žalúdka oproti GEJ).

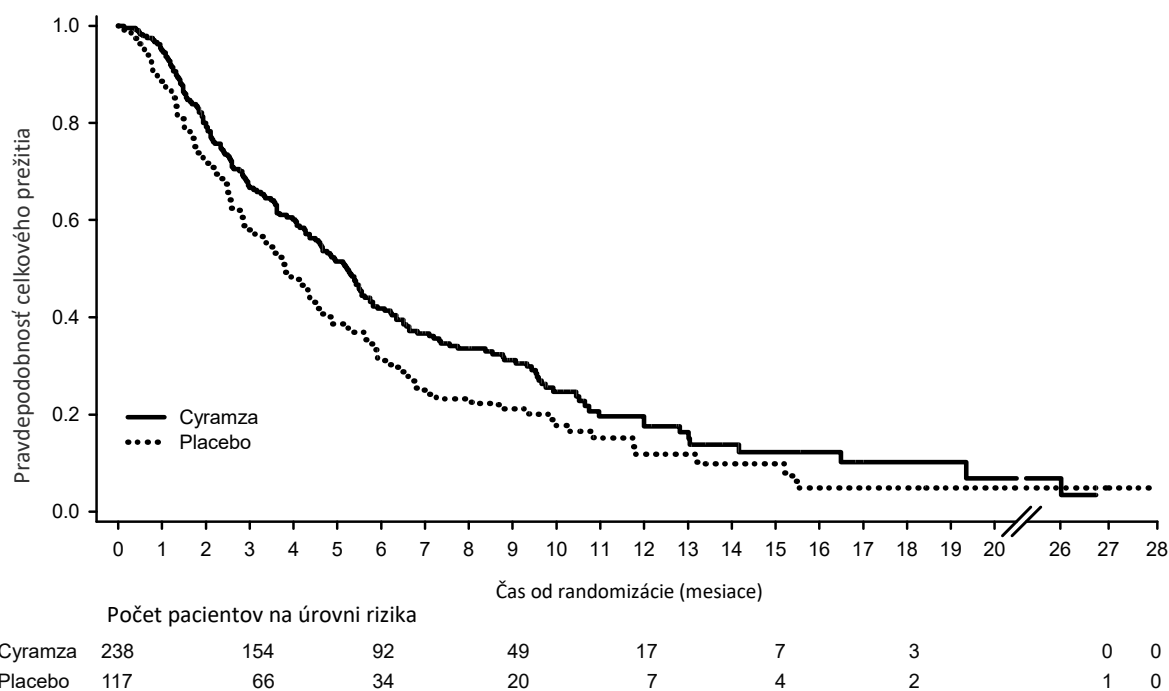
Vstupné demografické hodnoty a charakteristiky ochorenia boli vyvážené. ECOG PS bolo u 72 % pacientov. Do štúdie REGARD neboli zaradení pacienti s Childovou-Pughovou cirhózou pečene stupňa B alebo C. 11 % pacientov užívajúcich Cyramzu a 6 % pacientov užívajúcich placebo ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Celkové prežitie sa v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pomer rizík [HR] 0,776; 95 % CI: 0,603 - 0,998; p = 0,0473) významne štatisticky zlepšilo u pacientov užívajúcich Cyramzu, čo zodpovedá 22 % zníženiu rizika úmrtia a zvýšeniu stredného prežitia na 5,2 mesiaca pri Cyramze oproti 3,8 mesiaca pri placebe. Prežitie bez progresie sa štatisticky významne zvýšilo u pacientov užívajúcich Cyramzu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (HR 0,483; 95 % CI: 0,376 - 0,620; p < 0,0001), čo zodpovedá 52 % zníženiu rizika progresie alebo úmrtia a zvýšeniu stredného PFS na 2,1 mesiaca pri Cyramze z 1,3 mesiaca pri placebe. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 10.

Tabuľka č. 10: Zhrnutie údajov o účinnosti – populácia ITT

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Celkové prežitie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95 % CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Pomer rizík (95 % CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,0473	
Prežitie bez progresie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95 % CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Pomer rizík (95 % CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	<0,0001	
12-týždňová miera PFS v % (95 % CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

Obrázok č. 3: Kaplan-Meierove krivky celkového prežitia s Cyramzou v porovnaní s placebom v štúdií REGARD



Na základe obmedzených údajov pacientov s pozitívnym HER2 adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ zo štúdie REGARD, ktorí boli pôvodne liečení trastuzumabom (RAINBOW) je nepravdepodobné, že Cyramza má nepriaznivý alebo žiadny účinok u pacientov s HER2-pozitívnou rakovinou žalúdka. Nerozvrstvená *post hoc* analýza podskupiny pacientov zo štúdie RAINBOW, pôvodne liečených trastuzumabom (n = 39), naznačila prospech prežitia u týchto pacientov (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) a vykázala prospech v prežití bez progresie (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Karcinóm kolorekta

RAISE

RAISE bolo globálne, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie Cyramzy a FOLFIRI v porovnaní s placebom a FOLFIRI u pacientov s mCRC, u ktorých sa vyskytla progresia ochorenia počas liečby prvej línie bevacizumabom, oxaliplatinou a fluórpyrimidínom alebo po nej. Pacienti

museli mať PS ECOG 0 alebo 1 a museli mať progresiu ochorenia do 6 mesiacov po poslednej dávke liečby prvej línie. Pacienti museli mať dostatočnú funkciu pečene, obličiek a zrážanlivosti. Pacienti s anamnézou nekontrolovaného dedičného či získaného krvácania alebo trombotických porúch, nedávnou anamnézou silného (stupň ≥ 3) krvácania alebo pacienti, ktorí počas 12 mesiacov pred randomizáciou prekonalí cievnú trombotickú príhodu (ATE), boli vylúčení. Pacienti boli vylúčení aj vtedy, ak sa u nich vyskytol niektorý z nasledujúcich problémov: ATE, hypertenzia 4. stupňa, proteinúria 3. stupňa, krvácanie 3.- 4. stupňa alebo perforácia čreva počas prvej línie liečby bevacizumabom.

Celkovo bolo randomizovaných (1:1) 1072 pacientov na liečbu Cyramzou (n = 536) v dávke 8 mg/kg alebo placebo (n = 536), v kombinácii s FOLFIRI. Všetky lieky boli podávané intravenózne. Režim FOLFIRI bol takýto: irinotekan 180 mg/m² podávaný v priebehu 90 minút a kyselina folínová 400 mg/m² podávaná súčasne v priebehu 120 minút; nasledoval bolus 5-fluóruuracilu (5-FU) 400 mg/m² v trvaní 2 až 4 minút; ďalej nasledoval 5-FU 2400 mg/m² podávaný kontinuálnou infúziou v priebehu 46 až 48 hodín. Liečebné cykly v oboch liečebných skupinách sa opakovali každé 2 týždne. Pacienti, ktorí ukončili liečbu jednou alebo dvoma zložkami liečby kvôli nežiaducim účinkom, mali povolené pokračovať v liečbe inou zložkou (zložkami) liečby až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo OS a sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PFS, objektívnu mieru odpovede (ORR) a kvalitu života (QoL) s použitím dotazníka QLQ-C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC). Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografických oblastí, statusu nádoru KRAS (mutácia alebo divoký typ) a času do progresie ochorenia (TTP) po začiatku liečby prvej línie (< 6 mesiacov oproti ≥ 6 mesiacov).

Demografické a vstupné charakteristiky populácie ITT boli v liečebných skupinách podobné. Priemerný vek bol 62 rokov a 40 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov; 57 % pacientov boli muži; 76 % bolo belochov a 20 % ázijského pôvodu; 49 % malo ECOG PS 0; 49 % pacientov malo nádory s mutáciou KRAS; a 24 % pacientov malo TTP < 6 mesiacov od začiatku liečby prvou líniou. Systémová protirakovinová liečba po ukončení podávania lieku bola podávaná 54 % pacientov užívajúcich Cyramzu a FOLFIRI a 56 % pacientov užívajúcich placebo a FOLFIRI.

Celkové prežívanie sa štatisticky významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Cyramzu a FOLFIRI v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo a FOLFIRI (HR 0,844; 95 % CI: 0,730 až 0,976; p = 0,0219). Vyskytlo sa zvýšenie priemerného prežívania v trvaní 1,6 mesiaca v prospech liečebnej skupiny s Cyramzou a FOLFIRI: 13,3 mesiaca v skupine s Cyramzou a FOLFIRI a 11,7 mesiaca v skupine s placebom a FOLFIRI. Prežívanie bez progresie sa štatisticky významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Cyramzu a FOLFIRI v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo a FOLFIRI (HR 0,793; 95 % CI: 0,697 až 0,903; p = 0,0005). Vyskytlo sa zvýšenie priemerného PFS v trvaní 1,2 mesiaca v prospech liečebnej skupiny s Cyramzou a FOLFIRI: 5,7 mesiaca v liečebnej skupine s Cyramzou a FOLFIRI a 4,5 mesiaca v liečebnej skupine s placebom a FOLFIRI. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 11 a na obrázkoch č. 4 a 5.

Ukutočnili sa vopred stanovené analýzy pre OS a PFS podľa stratifikačných faktorov. HR u OS bolo 0,82 (95 % CI: 0,67 až 1,0) u pacientov s nádorom KRAS divokého typu a 0,89 (95 % CI: 0,73 až 1,09) u pacientov s nádorom s mutáciou KRAS. U pacientov s TTP ≥ 6 mesiacov od začiatku liečby prvej línie bola HR u OS 0,86 (95 % CI: 0,73 až 1,01) a 0,86 (95 % CI: 0,64 až 1,13) u pacientov s TTP < 6 mesiacov od začiatku liečby prvej línie. Vo všetkých vopred stanovených analýzach podskupín u PFS aj OS podľa veku (< 65 a ≥ 65 rokov), pohlavia, rasy, ECOG PS (0 alebo ≥ 1), počtu postihnutých orgánov, iba pečeneových metastáz, miesta primárneho nádoru (hrubého čreva alebo konečníka), hladiny karcinoembryonálneho antigénu (< 200 $\mu\text{g/l}$, $\geq 200 \mu\text{g/l}$), sa prejavil liečebný účinok preferujúci liečbu Cyramzou a FOLFIRI pred liečbou placebo a FOLFIRI. V 32 z 33 vopred stanovených podskupinových analýzach OS bola HR < 1,0. Jedna podskupina s HR > 1 bola u pacientov s progresiou ochorenia od začiatku prvej línie liečby bevacizumabom < 3 mesiace (HR 1,02 [95 % CI: 0,68 až 1,55]). Túto podskupinu môžeme považovať za skupinu pacientov s agresívnym ochorením, ktoré je relatívne rezistentné voči prvolínieovej liečbe. V oboch

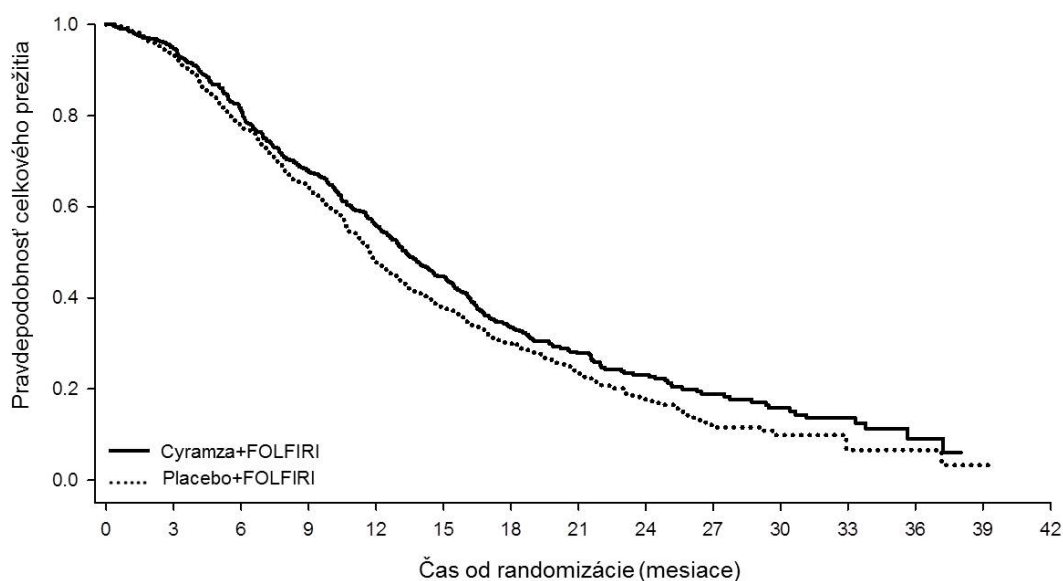
liečebných skupinách, pacienti, u ktorých sa prejavila neutropénia ktoréhokoľvek stupňa preživali dlhšie ako tí, u ktorých sa neutropénia nevyskytla. Medián OS u pacientov s neutropéniou akéhokoľvek stupňa bol väčší v skupine s Cyramzou a FOLFIRI (16,1 mesiacov oproti 12,6 mesiacov) v porovnaní s pacientmi v skupine liečenej placebom a FOLFIRI. Medián OS u pacientov, ktorí nemali neutropéniu bol 10,7 mesiacov v oboch skupinách.

Tabuľka č. 11: Zhrnutie údajov o účinnosti – populácia ITT

	Cyramza a FOLFIRI N = 536	Placebo a FOLFIRI N = 536
Celkové prežívanie, mesiace		
Medián (95 % CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Miera rizika (95 % CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,022	
Prežívanie bez progresie, mesiace		
Medián (95 % CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Miera rizika (95 % CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	<0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti

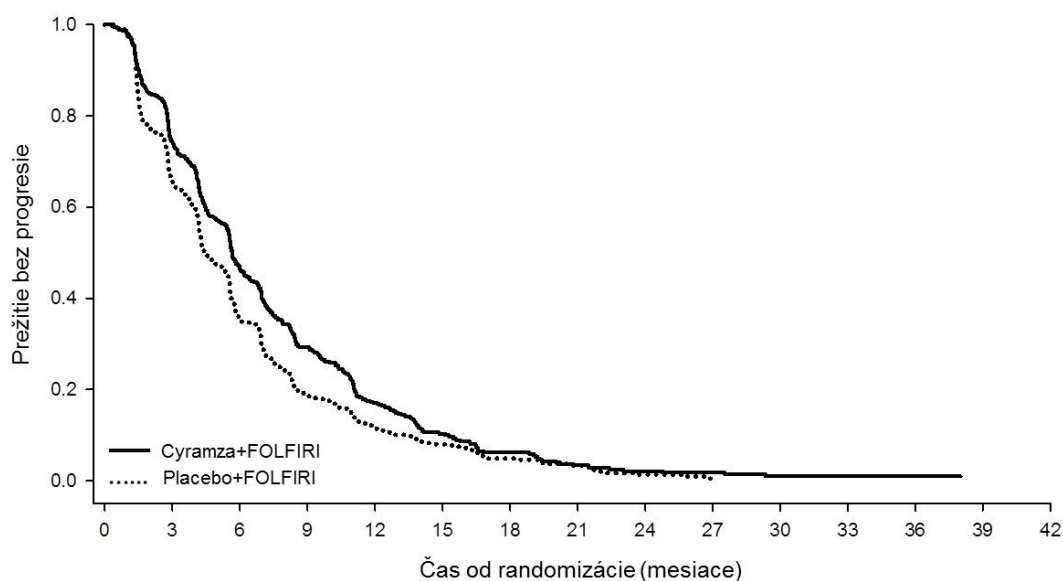
Obrázok č. 4: Kaplan-Meierove krivky celkového prežívania pre Cyramzu a FOLFIRI v porovnaní s placebom a FOLFIRI v štúdiu RAISE



Počet pacientov na úrovni rizika

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

Obrázok č. 5: Kaplan-Meierove krivky prežívania bez progresie pre Cyramzu a FOLFIRI v porovnaní s placebom a FOLFIRI v štúdiu RAISE



Počet pacientov na úrovni rizika		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Cyramza+FOLFIRI	536	381	234	142	77	38	20	11	6	5	2	1	1	0	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0	0

ORR bol v oboch liečebných skupinách podobný (13,4 % oproti 12,5 %, ramucirumab a FOLFIRI oproti placebu a FOLFIRI, v uvedenom poradí). Miera kontroly ochorenia (úplná odpoveď a čiastočná odpoveď a stabilné ochorenie) bola číselne vyššia u pacientov v liečebnej skupine s ramucirumabom a FOLFIRI v porovnaní so skupinou s placebom a FOLFIRI (74,1 % oproti 68,8 %, v uvedenom poradí). Čo sa týka dotazníka EORTC QLQ-C30, pacienti v liečebnej skupine s ramucirumabom a FOLFIRI hlásili prechodný pokles QoL vo väčšine meraných škál v porovnaní s pacientmi v liečebnej skupine s placebom a FOLFIRI. Po prvom mesiaci liečby bolo hlásených len niekoľko rozdielov medzi liečebnými skupinami.

NSCLC

RELAY

RELAY bola celosvetová randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy 3 s Cyramzou a erlotinibom verus placebo s erlotinibom, ktorá randomizovala (v pomere 1:1) 449 predtým neliečených pacientov s metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s deléciou exónu 19 receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo aktivačnými mutáciami exónu 21 (L858R) na začiatku štúdie. Vhodní boli pacienti s ECOG PS 0 alebo 1. Pacienti s metastázami v CNS alebo známymi T790M EGFR mutáciami už na začiatku, boli zo štúdie vylúčení. Pacienti s vysokým rizikom krvácania, kardiovaskulárnymi príhodami vrátane tých, čo mali akúkoľvek arteriálnu trombotickú príhodu v období 6 mesiacov pred náborom boli zo štúdie tiež vylúčení.

Demografické a vstupné charakteristiky boli v oboch skupinách štúdie vyvážené. 77 % pacientov boli aziati a 22 % belosi. Pacienti liečení Cyramzou s erlotinibom zaznamenali štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez progresie (PFS) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom s erlotinibom (tabuľka 12). Konzistentné výsledky sa pozorovali v podskupinách s deléciou exónu 19 a substitúciou (L858R) v exóne 21, vekom, rasou (belosi HR: 0,618; aziati HR: 0,638), fajčiarov a tých čo nikdy

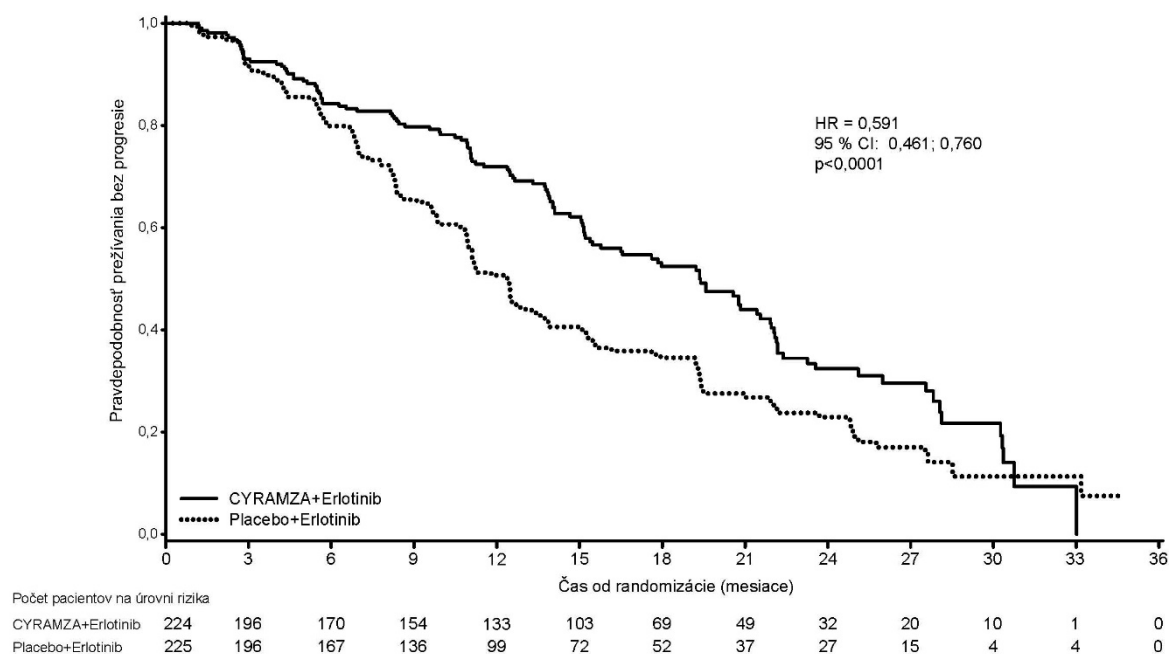
nefajčili. Údaje celkového prežitia neboli v čase primárnej PFS analýzy úplné (17,6 % úplnosť). Výsledky účinnosti štúdie RELAY sú zobrazené v tabuľke č. 12 a obrázku č. 6.

Tabuľka č. 12: Súhrn údajov o účinnosti v štúdiu RELAY - populácia ITT

	Cyramza s erlotinibom N = 224	Placebo s erlotinibom N = 225
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Medián - mesiace (95 % CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Miera rizika (95 % CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	<0,0001	
Objektívna miera odpovedí (úplná odpoveď + čiastočná odpoveď)		
Miera - percentá (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)
Trvanie odpovede		
	N = 171	N = 168
Počet udalostí (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Medián - mesiace (95 % CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Miera rizika (95 % CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,0003	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, NR = nedosiahnuté, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď. Sledované parametre boli alfa-chránené.

Obrázok č. 6: Kaplanove - Meierove krivky prežívania bez progresie pre Cyramzu s erlotinibom verus placebo s erlotinibom v štúdiu RELAY



Finálna analýza OS, pre ktorú štúdia nemala štatistickú silu, bola realizovaná na 297 udalostiach (zrelosť 66,1 %). Stratifikované HR OS bolo 0,98 [95 % CI 0,78 - 1,24, p = 0,864] s mediánom OS 51,1 mesiaca [95 % CI 44,85 - 57,26] pre Cyramzu s erlotinibom oproti 46,0 mesiaca [95 % CI 43,56 - 53,03] pre placebo s erlotinibom.

REVEL

Randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdie REVEL s Cyramzou a docetaxelom v porovnaní s placebom a docetaxelom sa zúčastnilo 1253 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim skvamóznym alebo neskvamóznym NSCLC s progresiou ochorenia počas alebo po jednej liečbe na báze platiny. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu Cyramza plus docetaxel (n = 628) alebo placebo plus docetaxel (n = 625). Randomizácia bola rozvrstvená podľa geografického regiónu, pohlavia, predošlej liečby a ECOG PS. Obe liečivá, Cyramza 10 mg/kg alebo placebo a docetaxel 75 mg/m² sa podávali intravenóznou infúziou v 1. deň 21-denného cyklu. Študijné centrá vo východnej Ázii podávali redukovanú dávku docetaxelu 60 mg/m² každých 21 dní. Vylúčení boli pacienti s nedávnym závažným pľúcnym, gastrointestinálnym alebo pooperačným krvácaním, dôkazom CNS krvácania, nádorom postihujúcim hlavné dýchacie cesty alebo krvné cievy, nádorovou kavitáciou a anamnézou závažného krvácania alebo nekontrolovanými trombotickými poruchami. Taktiež boli vylúčení pacienti užívajúci akúkoľvek antikoagulačnú liečbu a/alebo chronicky užívajúci nesteroidné protizápalové lieky alebo protidoštičkové látky, alebo tí s neliečenými, klinicky nestabilnými metastázami do mozgu/CNS. Povolené bolo užívanie aspirínu do dennej dávky 325 mg (pozri časť 4.4). Do štúdie bolo zahrnuté iba malé množstvo inej ako kaukazskej populácie, najmä černošskej (2,6 %). Preto je len obmedzená skúsenosť s kombináciou ramucirumab a docetaxel u týchto pacientov s pokročilým NSCLC a taktiež u pacientov s poruchou funkcie obličiek, kardiovaskulárnymi ochoreniami alebo obezitou.

Vstupné demografické údaje a príznaky ochorenia boli všeobecne vyvážené medzi skupinami: stredný vek bol 62 rokov; 67 % pacientov boli muži, 82 % boli belosi, 13 % aziati; ECOG PS bolo 0 pre 32 % pacientov, 1 pre 67 % pacientov; 73 % pacientov malo neskvamóznou histológiu 26 % skvamóznou. Najčastejšia primárna liečba obsahovala pemetrexed (38 %), gemcitabín (25 %), taxán (24 %) a bevacizumab (14 %); 22 % pacientov dostávalo udržiavaciu liečbu. Priemerná dĺžka liečby docetaxelom bola 14,1 týždňov pre skupinu s ramucirumabom a docetaxelom (medián 4,0 podaných infúzií) a 12,0 týždňov v skupine s placebom a docetaxelom (medián 4,0 podaných infúzií)

Celkové prežívanie (OS) bolo štatisticky významné u pacientov liečených Cyramzou s docetaxelom v porovnaní so skupinou liečenou placebom s docetaxelom (HR 0,857; 95 % CI: 0,751 až 0,979; p = 0,024). Nárast v mediáne prežitia o 1,4 mesiaca v prospech skupiny liečenej Cyramzou s docetaxelom 10,5 mesiaca oproti 9,1 mesiacov v skupine s placebom a docetaxelom. PFS sa štatisticky významne zlepšilo u pacientov liečených Cyramzou a docetaxelom v porovnaní s tými, čo boli liečení placebom s docetaxelom (HR 0,762; 95 % CI: 0,677 až 0,859; p < 0,001). Medián PFS sa zvýšil o 1,5 mesiaca v prospech Cyramzy s docetaxelom: skupina s Cyramzou a docetaxelom 4,5 mesiaca v porovnaní s 3 mesiacmi u skupiny s placebom a docetaxelom. ORR sa významne zlepšila u pacientov liečených Cyramzou s docetaxelom v porovnaní s tými liečenými placebom s docetaxelom (22,9 % oproti 13,6 %, p < 0,001). Primárna analýza QoL preukázala podobný čas do zhoršenia sa skóre všetkých príznakov v škále LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) medzi liečenými skupinami.

Pozorovalo sa konzistentné zlepšenie (ramucirumab s docetaxelom oproti placebo s docetaxelom) v dôležitých podskupinách PFS a OS. Výsledky podskupín OS boli nasledovné: neskvamózna histológia (HR 0,83; 95 % CI: 0,71 až 0,97; medián OS [mOS]: 11,1 oproti 9,7 mesiacom) a skvamózna histológia (HR 0,88; 95 % CI: 0,69 až 1,13; mOS: 9,5 oproti 8,2 mesiacom); pacienti s predchádzajúcou udržiavacou liečbou (HR 0,69; 95 % CI: 0,51 až 0,93; mOS: 14,4 oproti 10,4 mesiacom); čas od začiatku predchádzajúcej liečby < 9 mesiacov (HR 0,75; 95 % CI: 0,64 až 0,88; mOS: 9,3 oproti 7,0 mesiacom); pacienti < 65 roční (HR 0,74, 95 % CI: 0,62, 0,87; medián OS [mOS]: 11,3 oproti 8,9 mesiacom). U pacientov s pokročilým NSCLC s progresiou ochorenia po chemoterapii na báze platiny liečených ramucirumabom s docetaxelom sa pozoroval trend znižujúcej sa účinnosti v závislosti od zvyšujúceho sa veku (pozri časť 5.1). Rozdiely v účinnosti sa nepozorovali v liečených podskupinách: pacienti ≥ 65 roční (OS HR 1,10; 95 % CI: 0,89, 1,36; mOS: 9,2 oproti 9,3 mesiacom, pozri časť 4.4), pacienti predtým liečení taxánmi (HR 0,81; 95 % CI:

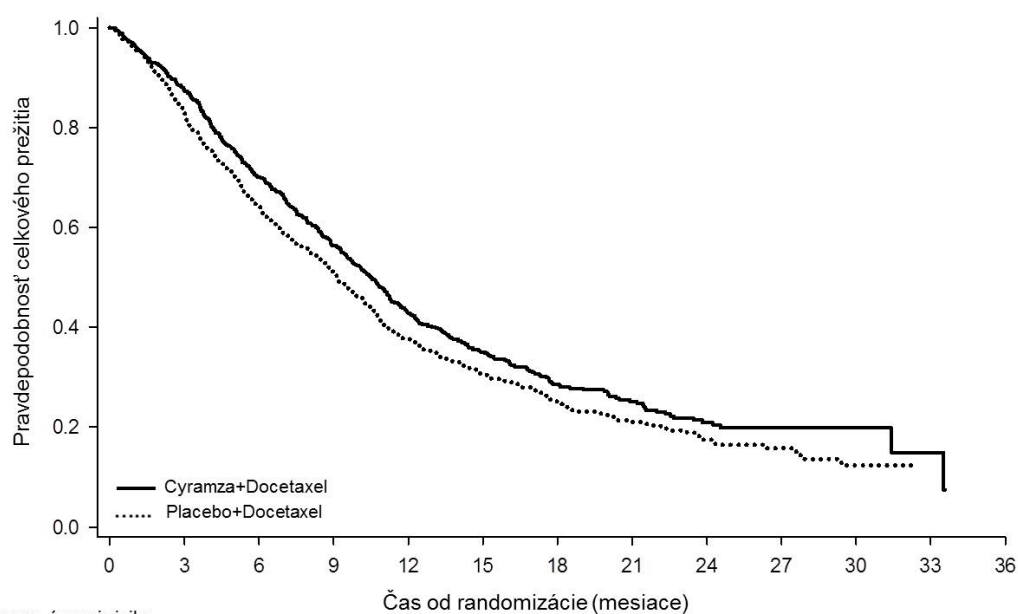
0,62 až 1,07; mOS 10,8 oproti 10,4 mesiacom) a tými, ktorých čas od začiatku predošlej liečby bol ≥ 9 mesiacov (HR 0,95; 95 % CI: 0,75 až 1,2; mOS: 13,7 oproti 13,3 mesiacov). Výsledky účinnosti sú zobrazené v tabuľke č. 13.

Tabuľka č. 13: Súhrn údajov o účinnosti – ITT populácia

	Cyramza s docetaxelom N = 628	Placebo s docetaxelom N = 625
Celkové prežívanie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95 % CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Pomer rizík (95 % CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,024	
Prežívanie bez progresie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95 % CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Pomer rizík (95 % CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
	<0,001	
Objektívna miera odpovede (CR + PR)		
Pomer - percentá (95 % CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Stratifikovaná CMH p-hodnota	<0,001	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď, CMH = Cochran-Mantel-Haenszelov test

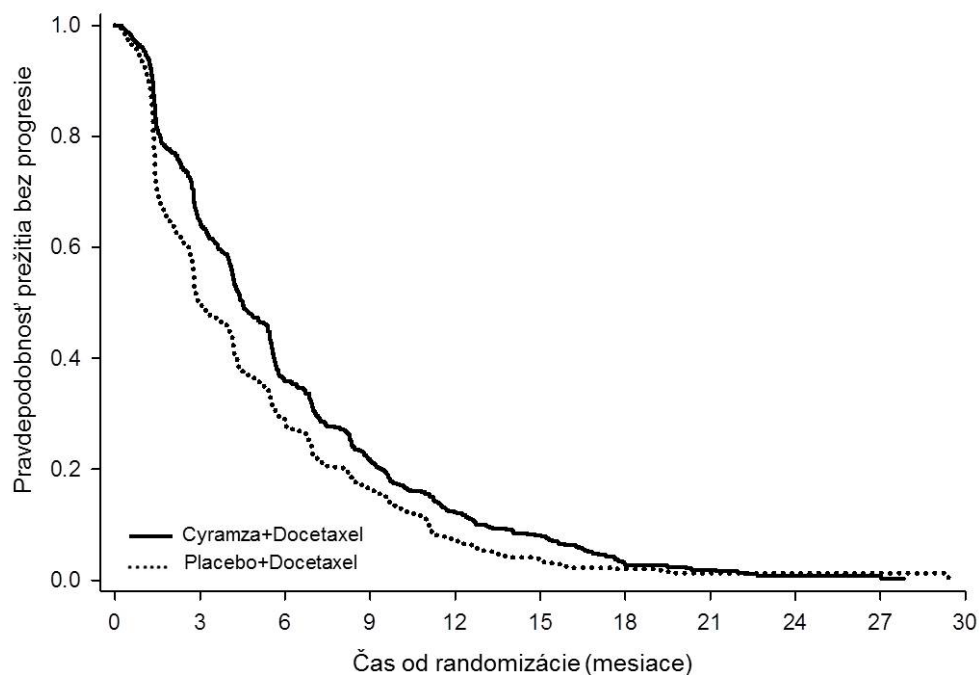
Obrázok č. 7: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežitia pre Cyramzu s docetaxelom oproti placebo s docetaxelom v štúdií REVEL



Počet pacientov na úrovni rizika

Cyramza+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

Obrázok č. 8: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie pre Cyramzu s docetaxelom oproti placebo s docetaxelom v štúdiu REVEL



Počet pacientov na úrovni rizika	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Hepatocelulárny karcinóm

REACH-2

REACH-2 bola globálna, randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia s Cyramzou a BSC verus placebo s BSC, ktorá randomizovala (2:1) 292 pacientov s HCC, ktorých hladina AFP v sére bola na začiatku štúdie ≥ 400 ng/ml. Pacienti nabratí do štúdie mali progresiu ochorenia počas alebo po predchádzajúcej liečbe sorafenibom, alebo netolerovali sorafenib. Vhodní pacienti mali Childovo Pughovo skóre A (< 7), klírens kreatinínu ≥ 60 ml/min a ECOG PS 0 alebo 1. Okrem toho pacienti boli buď v BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) štádiu B a už neboli ochotní podstúpiť lokoregionálnu terapiu, alebo boli v BCLC štádiu C. Pacienti s mozgovými metastázami, leptomenigeálnym ochorením, nekontrolovanou kompresiou miechy, anamnestickou alebo súčasnou hepatálnou encefalopatiou, klinicky významným ascitom, závažným krvácaním z varixov počas 3 mesiacov pred liečbou alebo s varixami žalúdka či pažeráka s vysokým rizikom krvácania boli zo štúdie vylúčení. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežitie. Prahová hodnota zvýšenej hodnoty AFP pre nábor do štúdie REACH-2 bola stanovená na základe výsledkov prežitia z vopred špecifikovanej podskupiny na základe prieskumnej analýzy zo štúdie REACH, predtým skončenej štúdie podpornej fázy 3 na 565 HCC pacientoch randomizovaných (1 : 1) buď na Cyramzu s BSC alebo placebo s BSC, ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo po predchádzajúcej liečbe sorafenibom.

V štúdiu REACH-2, boli demografické údaje pacientov a charakteristiky ochorenia vo všeobecnosti vyvážené medzi skupinami, okrem hladiny AFP, ktorá bola nižšia u pacientov v skupine s placebom. Pacienti liečení Cyramzou zaznamenali štatisticky významné zlepšenie v OS v porovnaní so skupinou s placebom (tabuľka 14). Hlavný výstup účinnosti v štúdiu REACH-2 bol podporený štatisticky významným zlepšením v prežívaní bez progresie u pacientov liečených Cyramzou v porovnaní s pacientmi na placebe. Relatívny účinok liečby (hodnotený HR) lieku Cyramza v

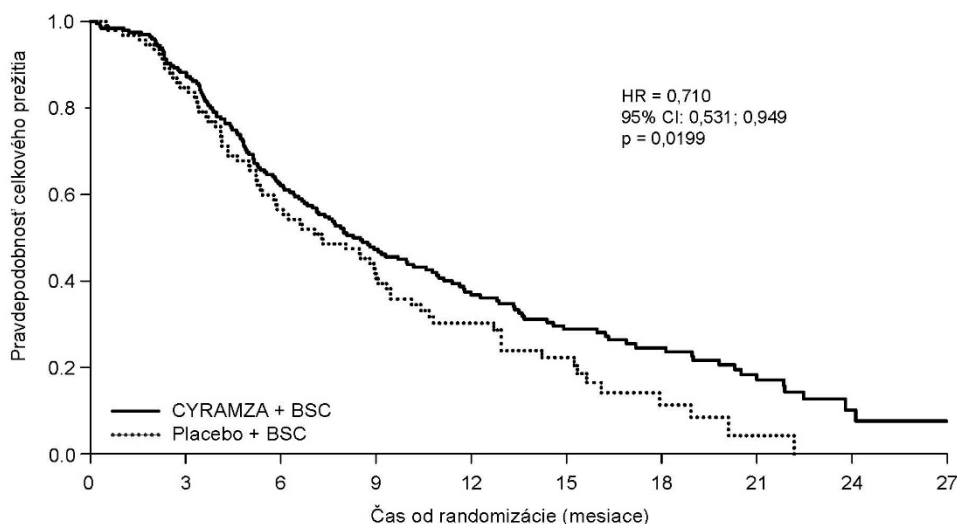
porovnaní s placebom bol vo všeobecnosti konzistentný v rámci podskupín, vrátane veku, rasy, etiológie ochorenia a dôvodu vysadenia sorafenibu (progres ochorenia verzus intolerancia). V súvislosti s ramucirumabom v REACH-2 sa pozorovala relevantná asociácia expozícia - účinnosť (pozri časť 5.2). Výsledky účinnosti štúdie REACH-2 sú uvedené v tabuľke 14 a na obrázku 9.

Tabuľka 14: Súhrn údajov účinnosti v štúdií REACH-2 - populácia ITT

	Cyramza N = 197	Placebo N = 95
Celkové prežívanie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95 % CI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Pomer rizík (95 % CI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,0199	
Prežívanie bez progresie, v mesiacoch		
Stredná hodnota (95 % CI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Pomer rizík (95 % CI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota	<0,0001	
Objektívna miera odpovede (CR + PR)		
ORR % (95 % CI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-hodnota	0,1697	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, CR = úplná odpoveď, ORR = objektívna miera odpovede a PR = čiastočná odpoveď

Obrázok 9: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania pre Cyramzu verzus placebo v štúdií REACH-2



Počet pacientov na úrovni rizika:

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

Pacienti s výkonnostným stavom so skóre ≥ 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) škály

Pacienti s ECOG skóre ≥ 2 boli vylúčení z pivotných štúdií všetkých indikácií, preto bezpečnosť a účinnosť Cyramzy u týchto pacientov nie je známa.

Imunogenita

Pacientom vo dvoch štúdiách fázy 3, RAINBOW a REGARD, bola v rôznom čase vyšetrená prítomnosť protiliekových protilátok (ADA, anti-drug antibodies). Vyšetrovali sa vzorky 956 pacientov: 527 pacientov liečených ramucirumabom a 429 pacientov liečených kontrolným liekom. U jedenástich (2,2 %) pacientov liečených ramucirumabom a dvoch (0,5 %) pacientov liečených kontrolným liekom sa vyskytli ADA. U žiadneho z pacientov s ADA sa neobjavila IRR. U žiadneho pacienta sa nevyskytli neutralizujúce protilátky proti ramucirumabu. Nemáme dostatok informácií na vyhodnotenie vplyvu ADA na účinnosť a bezpečnosť ramucirumabu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Cyramzou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválenú indikáciu adenokarcinómu žalúdka, adenokarcinómu kolorekta, karcinómu pľúc a karcinómu pečene (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a farmakokinetika (PK) ramucirumabu v monoterapii u pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku od 1 do 21 rokov sa hodnotili v multicentrickej otvorenej štúdií fázy 1 I4T-MC-JVDA, aby sa stanovila odporúčaná dávka pre fázu 2 (RP2D). Štúdia pozostávala z 2 častí. V časti A sa ramucirumab podával v dávke 8 mg/kg alebo 12 mg/kg intravenózne počas 60 minút, každé 2 týždne 23 pacientom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi nádormi, inými ako v CNS. Maximálna tolerovaná dávka sa nedosiahla. Stanovilo sa, že RP2D je 12 mg/kg podávaných každé 2 týždne. V časti B sa ramucirumab podával v RP2D 6 pacientom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi nádormi CNS, na vyhodnotenie znášanlivosti v tejto populácii. Ani v časti A, ani v B neboli pozorované žiadne odpovede na liečbu.

Účinnosť a bezpečnosť ramucirumabu v kombinácii s gemcitabínom a docetaxelom v porovnaní s gemcitabínom a docetaxelom v monoterapii sa hodnotila v J1S-MC-JV02 (JV02), randomizovanej multicentrickej globálnej štúdií fázy 2 s 23 pediatrickými pacientmi a mladými dospelými vo veku od 36 mesiacov až 29 rokov s relapsujúcim, rekurentným alebo progresívnym synoviálnym sarkómom (SS). Randomizácia (2:1) bola stratifikovaná podľa štádia relapsu (metastatické ochorenie verus lokálne pokročilé). Štúdia bola ukončená bez formálneho hodnotenia primárneho koncového ukazovateľa PFS, pretože pri predbežnej analýze neúčinnosti JV02 nespĺnila vopred stanovenú 60 % spoľahlivosť v superiorite liečby (PFS HR menej ako 1 pre SS). V skúšobnom ramene sa vyskytla jedna čiastočná odpoveď a žiadna úplná odpoveď. V kontrolnom ramene sa nepozorovali žiadne úplné ani čiastočné odpovede.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dávkovacom režime 8 mg/kg každé 2 týždne, bol geometrický priemer ramucirumabu C_{\min} pred podaním štvrtej a siedmej dávky ramucirumabu, podávaného ako jediná liečba u pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka v sére pacientov 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 6,3 - 228 $\mu\text{g/ml}$) a 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 13,8 - 234 $\mu\text{g/ml}$) v uvedenom poradí. V sére u HCC pacientov bol geometrický priemer ramucirumabu C_{\min} pred podaním druhej, štvrtej a siedmej dávky ramucirumabu 23,5 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 2,9-76,5 $\mu\text{g/ml}$), 44,1 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 4,2-137 $\mu\text{g/ml}$) a 60,2 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 18,3-123 $\mu\text{g/ml}$), v uvedenom poradí.

Po dávkovacom režime 8 mg/kg ramucirumab každé 2 týždne v kombinácii s FOLFIRI, bol geometrický priemer ramucirumabu C_{\min} v sére pacientov s mCRC 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 7,7-119 $\mu\text{g/ml}$) a 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (v rozsahu 14,5-205 $\mu\text{g/ml}$) pred podaním tretej a siedmej dávky (v uvedenom poradí).

V nadväznosti na dávkovací režim 10 mg/kg ramucirumabu každé 3 týždne, geometrické priemery hodnôt ramucirumabu boli C_{\min} 28,3 µg/ml (rozsah 2,5-108 µg/ml) a 38,4 µg/ml (rozsah 3,1-128 µg/ml) pred podaním tretej a piatej dávky v tomto poradí, ramucirumab v kombinácii s docetaxelom podaný v sére pacientom s NSCLC.

Pri dávkovacej schéme 10 mg/kg ramucirumabu každé 2 týždne, pri kombinácii ramucirumabu s erlotinibom, boli pred podaním štvrtej a siedmej dávky geometrické priemery koncentrácií ramucirumabu v sére pacientov s NSCLC, C_{\min} 68,5 µg/ml (rozpätie 20,3-142 µg/ml) a 85,7 µg/ml (rozpätie of 36,0-197 µg/ml).

Absorpcia

Cyramza sa podáva vo forme intravenózneho infúzie. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podania.

Distribúcia

Podľa populačného farmakokinetického prístupu PopPK (PopPK = Population pharmacokinetic approach) bol stredný (% koeficient zmeny [CV%]) objem distribúcie ramucirumabu v stabilnom stave 5,4 l (15 %).

Biotransformácia

Metabolizmus ramucirumabu nebol skúmaný. Protilátky sa vylučujú hlavne prostredníctvom katabolizmu.

Eliminácia

Podľa PopPK bol stredný (CV%) klírens ramucirumabu 0,015 l/hod (30 %) a stredný polčas rozpadu bol 14 dní (20 %).

Závislosť od času a dávkovania

Vo farmakokinetike ramucirumabu nebola nájdená jasná odchýlka od proporcionality dávky od 6 mg/kg do 20 mg/kg. Pri dávkovaní každé 2 týždne bol pozorovaný akumulčný pomer ramucirumabu 1,5. Na základe simulácií použitím PopPK modelu, ustálený stav by sa dosiahol šiestou dávkou.

Starší

Podľa PopPK nebol medzi pacientmi ≥ 65 rokov a pacientmi < 65 rokov rozdiel v expozícii ramucirumabu.

Porucha funkcie obličiek

Na vyhodnotenie vplyvu poruchy obličiek na farmakokinetiku ramucirumabu sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Podľa PopPK bola expozícia ramucirumabu podobná u pacientov so slabou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] ≥ 60 až < 90 ml/min), u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl ≥ 30 až < 60 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15-29 ml/min) na rozdiel od pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 90 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Na vyhodnotenie vplyvu poruchy pečene na farmakokinetiku ramucirumabu sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Podľa PopPK bola expozícia ramucirumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,0-1,5 horná hranica normálu (ULN) a akákoľvek hodnota AST alebo celkový bilirubín ≤ 1,0 ULN a AST > ULN) alebo stredne ťažkou poruchou (celkový bilirubín > 1,5-3,0 ULN a akákoľvek hodnota AST) podobná expozícii u pacientov s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín a AST ≤ ULN). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3,0 ULN a akákoľvek hodnota AST) nebol ramucirumab skúmaný .

Pediatrická populácia

Expozícia ramucirumabu u pediatrických pacientov a mladých dospelých (deti > 12 mesiacov a < 21 rokov) s refraktérnymi solidnými nádormi, vrátane nádorov CNS, po podaní jednej dávky alebo opakovaných dávok 8 mg/kg alebo 12 mg/kg, bola podobná expozícii dosiahnutej u dospelých pacientov. Navyše bola expozícia ramucirumabu po dávke 12 mg/kg podobná naprieč celým vekovým rozmedzím od > 12 mesiacov až < 21 rokov.

Ostatné zvláštne populácie

Podľa PopPK sa zistilo, že nasledujúce ko-varianty nemajú vplyv na dostupnosť ramucirumabu: vek, pohlavie, rasa, hladina albumínu. Tieto a ďalšie skúmané faktory mali < 20 % účinok na dostupnosť ramucirumabu. Telesná hmotnosť sa považuje za významný ko-variant farmakokinetiky ramucirumabu podporujúci dávkovanie na základe telesnej hmotnosti.

Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou

Účinnosť

Analýza vzťahu expozície a odpovede v pivotných štúdiách ukázala, že účinnosť korelovala s expozíciou ramucirumabom . Účinnosť hodnotená pomocou vyššieho OS bola spojená s narastajúcou expozíciou ramucirumabom podávaným v dávke 8 mg/kg každé 2 týždne a v dávke 10 mg/kg ramucirumabu každé 3 týždne. Zlepšenie PFS súviselo tiež s narastajúcou expozíciou ramucirumabu pri pokročilom karcinóme žalúdka, NSCLC s progresiou ochorenia po chemoterapii na báze platiny a mCRC.

V štúdií REACH-2 pre HCC sa pozorovala významná asociácia medzi expozíciou a účinnosťou ramucirumabu, ktorá preukázala, že iba pacienti s vyššou strednou expozíciou v porovnaní s placebom, zaznamenali zlepšenie OS, a že tieto asociácie medzi expozíciou a účinnosťou pretrvali po pokusoch o úpravu iných prognostických faktorov. Účinok liečby na PFS sa pozoroval pri všetkých úrovniach expozície vyvolaných 8 mg/kg ramucirumabu podávaných každé 2 týždne. V štúdií RELAY pre NSCLC s 10 mg/kg ramucirumabu s erlotinibom podávaným každé 2 týždne sa takýto vzťah nepozoroval.

Bezpečnosť

V štúdií RAINBOW sa výskyt ≥ 3. stupňa hypertenzie, neutropénie a leukopénie zvyšoval s vyššou expozíciou ramucirumabom.

V štúdií RAISE sa výskyt ≥ 3. stupňa febrilnej neutropénie zvyšoval s vyššou expozíciou ramucirumabom.

Vo vybraných koncových ukazovateľoch štúdie RELAY nebol vzťah medzi expozíciou a bezpečnosťou vrátane výskytu hypertenzie, hnačky, proteinúrie ani akneiformnej dermatitídy stupňa ≥ 3.

V štúdií REVEL sa výskyt ≥ 3 . stupňa febrilnej neutropénie a hypertenzie zvyšoval s vyššou expozíciou ramucirumabom.

V súhrnných údajoch zo štúdií REACH-2 a REACH (pacienti s hladinou alfa fetoproteínu ≥ 400 ng/ml) sa incidencia hypertenzie ≥ 3 stupňa zvýšila pri vyššej expozícii ramucirumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách zamerané na testovanie ramucirumabu na možnú karcinogenicitu alebo genotoxicitu.

Cieľovými orgánmi identifikovanými v štúdiách s opakovanými dávkami u makakov jávskych zameraných na toxicitu boli obličky (glomerulonefritída), kosti (zhrubnutie a abnormálna endochondrálna osifikácia epifyzeálnej rastovej platničky) a ženské reprodukčné orgány (zníženie hmotnosti vaječníkov a maternice). U niektorých orgánov bol pozorovaný minimálny stupeň zápalu a/alebo infiltrácia mononukleárných buniek.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s ramucirumabom zamerané na reprodukčnú toxicitu, ale zvieracie modely spájajú angiogézu, VEGF a VEGF receptor 2 s kritickými aspektmi ženskej reprodukcie, embryofetálnym a postnatálnym vývojom. Na základe mechanizmu účinku ramucirumabu je pravdepodobné, že u zvierat bude ramucirumab blokovať angiogézu a mať za následok nežiaduce reakcie na fertilitu (ovuláciu), vývoj placenty, fetálny a postnatálny vývoj.

Keď sa u opíc použil model incízie v rozsahu celej hrúbky kože, jednorazová dávka ramucirumabu nespôsobovala poruchu hojenia rán.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidíniachloridu
chlorid sodný
glycín (E640)
polysorbát 80 (E433)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Cyramza sa nesmie podávať ani miešať s roztokmi dextrózy.
Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Nepoužitá injekčná liekovka

3 roky

Po zriedení

Ak sa infúzny roztok Cyramzy pripraví podľa pokynov, neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky.

Chemická a fyzikálna stabilita Cyramzy po otvorení v 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bola preukázaná počas: 24 hodín pri 2 °C - 8 °C alebo počas 4 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek podať okamžite. Ak sa nepodá okamžite, za čas skladovania po jeho otvorení a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a tento čas by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Skladujte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neskladujte v mrazničke.

Na ochranu proti svetlu uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale .

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) s chlórbutylovým gumeným uzáverom, hliníkovým tesnením a polypropylénovým viečkom.

50 ml roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) s chlórbutylovým gumeným uzáverom, hliníkovým tesnením a polypropylénovým viečkom.

Balenie s 1 10 ml injekčnou liekovkou.

Balenie s 2 10 ml injekčnými liekovkami.

Balenie s 1 50 ml injekčnou liekovkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Netraste injekčnou liekovkou.

Infúzny roztok pripravujte sterilným spôsobom, aby ste zaistili sterilnosť pripravovaného roztoku.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie. Skontrolujte obsah injekčnej liekovky, či v ňom nie sú častice alebo či pred riedením nezmenil farbu (infúzny koncentrát má byť číry až mierne opalizujúci a bezfarebný až žltkastý bez viditeľných častíc). Ak sa objavia nejaké častice alebo zafarbenie, injekčnú liekovku zlikvidujte.

Pred prípravou infúzneho roztoku vypočítajte potrebnú dávku a množstvo ramucirumabu. Injekčné liekovky obsahujú 100 mg alebo 500 mg roztoku ramucirumabu s koncentráciou 10 mg/ml. Ako riedidlo používajte iba 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného.

V prípade, ak použijete vopred naplnenú nádobu s intravenóznou infúziou

Na základe vypočítaného objemu ramucirumabu odoberte z 250 ml naplnenej nádoby s intravenóznou infúziou patričné množstvo 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného. Sterilným spôsobom preneste vypočítaný objem ramucirumabu do nádoby na intravenóznou infúziu. Celkové množstvo v nádobe má byť nakoniec 250 ml. Na zabezpečenie primeraného zmiešania sa má nádobka jemne obracať. Infúzny roztok nezmrázujte a netraste ním. Neried'te inými roztokmi a nemiešajte s inými elektrolytmi ani liekmi.

V prípade, ak použijete nenaplnenú nádobu na infúzny roztok

Asepticky preneste vypočítaný objem ramucirumabu do prázdnej nádoby na infúzny roztok. Do nádoby pridajte dostatočné množstvo 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekciu, tak aby celkový objem infúzie bol 250 ml.. Na zabezpečenie primeraného zmiešania sa nádoba má jemne obracať. Infúzny roztok nezmrazujte a netraste ním. Neried'te inými roztokmi a nemiešajte s inými elektrolytmi ani liekmi.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice. Ak objavíte nejaké častice, infúzny roztok zlikvidujte.

Zlikvidujte všetok nepoužitý ramucirumab, ktorý ostal v injekčnej liekovke, pretože liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky.

Podávajte pomocou infúznej pumpy. Na podanie infúzie sa má použiť osobitná infúzna hadička s 0,22 mikrónovým bielkoviny šetriacim filtrom a hadička sa má na konci infúzie prepláchnuť 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku zlikvidujte podľa národných požiadaviek.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. decembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

19. septembra 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.