

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyramza 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje ramucirumabum 10 mg.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje ramucirumabum 100 mg.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje ramucirumabum 500 mg.

Ramucirumab je lidská IgG1 monoklonální protilátka produkovaná v myších (NS0) buňkách technologií rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje přibližně 17 mg sodíku.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje přibližně 85 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý až mírně opalizující bezbarvý až lehce nažloutlý roztok, pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom žaludku

Přípravek Cyramza je v kombinaci s paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem (viz bod 5.1).

Přípravek Cyramza je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou nebo fluoropyrimidinem, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem (viz bod 5.1).

Kolorektální karcinom

Přípravek Cyramza je v kombinaci s FOLFIRI (irinotekan, kyselina folinová a fluoruracil) určen k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) s progresí onemocnění na předchozí léčbě bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem nebo po ní.

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek Cyramza je v kombinaci s erlotinibem indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic s aktivujícími mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) (viz bod 5.1).

Přípravek Cyramza je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění.

Hepatocelulární karcinom

Monoterapie přípravkem Cyramza je indikována k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem, kteří mají sérový alfa-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/ml, a kteří byli dříve léčeni sorafenibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu ramucirumabem musí zahájit a dohlížet na ni lékař zkušený v oboru onkologie.

Dávkování

Karcinom žaludku a adenokarcinom gastroesofageální junkce (GEJ)

Cyramza v kombinaci s paklitaxelem

Doporučená dávka ramucirumabu je 8 mg/kg 1. a 15. den 28denního cyklu, před infuzí paklitaxelu. Doporučená dávka paklitaxelu je 80 mg/m², podávaná ve formě intravenózní infuze po dobu přibližně 60 minut 1., 8. a 15. den 28denního cyklu. Před každou infuzí paklitaxelu je třeba u pacienta provést kompletní vyšetření krevního obrazu a biochemický rozbor krve k posouzení funkce jater. Kritéria, která musejí být splněna před každou infuzí paklitaxelu, jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Kritéria, která musí být splněna před každým podáním paklitaxelu

	Kritéria
Neutrofilý	1. den: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. a 15. den: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocyty	1. den: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. a 15. den: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	$\leq 1,5$ násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)
Aspartátaminotransferáza (AST) / alaninaminotransferáza (ALT)	Žádné jaterní metastázy: ALT/AST ≤ 3 násobek ULN Jaterní metastázy: ALT/AST ≤ 5 násobek ULN

Cyramza v monoterapii

Doporučená dávka ramucirumabu v monoterapii je 8 mg/kg každé 2 týdny.

Kolorektální karcinom

Doporučená dávka ramucirumabu je 8 mg/kg s podáním jednou za 2 týdny ve formě intravenózní infuze před podáním FOLFIRI. Před chemoterapií je třeba mít k dispozici kompletní krevní obraz pacienta. Kritéria, která je nutné splnit před podáním FOLFIRI, naleznete v tabulce 2.

Tabulka 2: Kritéria, která musí být splněna před podáním FOLFIRI

	Kritéria
Neutrofily	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$\geq 100 \times 10^9/l$
Gastrointestinální toxicita spojená s chemoterapií	\leq stupeň 1 (Obecná terminologická kritéria národního onkologického ústavu pro nežádoucí příhody [NCI CTCAE; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events])

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Přípravek Cyramza v kombinaci s erlotinibem pro léčbu NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR
Doporučená dávka ramucirumabu v kombinaci s erlotinibem je 10 mg/kg s podáním jednou za dva týdny.

Před zahájením léčby ramucirumabem a erlotinibem má být pomocí validované zkušební metody stanoven stav mutace EGFR. Informace o dávkování a způsobu podávání erlotinibu viz příslušné informace pro předepisování erlotinibu.

Přípravek Cyramza v kombinaci s docetaxelem k léčbě NSCLC po chemoterapii na bázi platiny
Doporučená dávka ramucirumabu je 10 mg/kg podávaná první den 21denního cyklu před infuzí docetaxelu. Doporučená dávka docetaxelu je 75mg/m² podávaná jako intravenózní infuze po dobu přibližně 60 minut první den každého 21denního cyklu. U pacientů z Východní Asie má být zvaženo použití snížené počáteční dávky docetaxelu 60 mg/m² první den 21denního cyklu. Pro specifické informace o dávkování docetaxelu viz příslušné informace pro předepisování docetaxelu.

Hepatozellulární karcinom (HCC)

Doporučená dávka ramucirumabu v monoterapii je 8 mg/kg každé 2 týdny.

Měření alfa-fetoproteinu (AFP) u HCC

K léčbě ramucirumabem mají být vybráni pacienti s HCC s koncentrací AFP v séru ≥ 400 ng/ml stanovenou validovaným AFP testem (viz bod 5.1).

Délka léčby

Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu choroby nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity.

Premedikace

Před infuzí ramucirumabu se doporučuje premedikace antagonistou histaminových H1 receptorů (např. difenhydraminem). Pokud u pacienta dojde k reakci v souvislosti s podáním infuze 1. nebo 2. stupně závažnosti, musí být premedikace podána při všech dalších infuzích. Pokud u pacienta dojde k reakci v souvislosti s podáním infuze (infusion-related reaction = IRR) 1. nebo 2. stupně závažnosti, podejte dexamethason (nebo jeho ekvivalent) a při následujících infuzích použijte k premedikaci následující léčivé přípravky nebo jejich ekvivalenty: intravenózně podávaný antagonist histaminových H1 receptorů (např. difenhydramin-hydrochlorid), paracetamol a dexamethason.

Požadavky na premedikaci a další informace viz též v příslušných informacích pro předepisování přípravků s paklitaxelem, přípravků se složkami FOLFIRI a docetaxelem.

Úprava dávkování u ramucirumabu

Reakce související s podáním infuze

Pokud u pacienta dojde k IRR 1. nebo 2. stupně závažnosti, je třeba rychlost infuze ramucirumabu snížit o 50 % po celou dobu trvání infuze a u všech následujících infuzí. Pokud dojde k IRR 3. nebo 4. stupně závažnosti, je třeba ramucirumab okamžitě a trvale vysadit (viz bod 4.4).

Hypertenze

Krevní tlak pacientů je třeba monitorovat před každým podáním ramucirumabu a léčit podle klinické indikace. V případě závažné hypertenze je třeba až do doby její kompenzace farmakoterapií léčbu ramucirumabem dočasně přerušit. V případě klinicky významné hypertenze, kterou nelze bezpečně kompenzovat pomocí antihypertenzní léčby, je třeba léčbu ramucirumabem vysadit trvale (viz bod 4.4).

Proteinurie

Během léčby ramucirumabem je třeba u pacientů monitorovat případný rozvoj nebo zhoršení proteinurie. Pokud se na testovacím proužku objeví bílkovina ≥ 2 , je třeba provést 24hodinový sběr moči. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne ≥ 2 g/24 hodin, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit. Jakmile se hladina bílkoviny v moči vrátí na < 2 g/24 hodin, je možné se vrátit k léčbě sníženou dávkou (viz tabulka 3). Pokud znovu dojde ke zvýšení hladiny bílkoviny v moči na ≥ 2 g/24 hodin, doporučuje se druhé snížení dávky (viz tabulka 3).

Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne > 3 g/24 hodin nebo v případě rozvoje nefrotického syndromu, je třeba léčbu ramucirumabem trvale vysadit.

Tabulka 3: Snížení dávky ramucirumabu při proteinurii

Počáteční dávka ramucirumabu	První snížení dávky na	Druhé snížení dávky na
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektivní chirurgický výkon nebo zpomalené hojení ran

Léčbu ramucirumabem je třeba dočasně přerušit nejméně 4 týdny před elektivním chirurgickým zákrokem. Při komplikovaném hojení rány, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit až do úplného zhojení (viz bod 4.4).

Trvalé vysazení

Léčbu ramucirumabem je třeba trvale vysadit v těchto případech:

Závažné arteriální tromboembolické příhody (viz bod 4.4).

Gastrointestinální perforace (viz bod 4.4).

Závažné krvácení: krvácení 3. nebo 4. stupně závažnosti dle NCI CTCAE (viz bod 4.4).

Spontánního vytvoření píštěle (viz bod 4.4).

Jaterní encefalopatie nebo hepatorenální syndrom (viz bod 4.4).

Úpravy dávky paklitaxelu

Podle stupně toxicity u daného pacienta lze uplatnit snížení dávky paklitaxelu. U hematologické toxicity 4. stupně nebo nehematologické toxicity 3. stupně závažnosti dle NCI CTCAE související s paklitaxelem se doporučuje snížit dávku paklitaxelu ve všech následujících cyklech o 10 mg/m². Pokud tato toxicita přetrvává nebo se znovu objeví, doporučuje se druhé snížení o 10 mg/m².

Úpravy dávky FOLFIRI

U specifických toxicit lze snížit dávky jednotlivých složek FOLFIRI. Úpravy dávek jednotlivých složek FOLFIRI je nutné provádět nezávisle. Bližší informace naleznete v tabulce 4. Tabulka 5 uvádí podrobnosti k odložení dávek nebo snížení dávek složek FOLFIRI v dalším cyklu na základě maximálního stupně specifických nežádoucích účinků.

Tabulka 4: Snížení dávky FOLFIRI

Složka FOLFIRI ^a	Úroveň dávky			
	Úvodní 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
Infuze 5-FU	2 400 mg/m ² po dobu 46-48 hodin	2 000 mg/m ² po dobu 46-48 hodin	1 600 mg/m ² po dobu 46-48 hodin	1 200 mg/m ² po dobu 46-48 hodin

^a 5-FU = fluoruracil.

Tabulka 5: Úpravy dávek složek FOLFIRI kvůli specifickým nežádoucím účinkům (ADR)

Nežádoucí účinky	Stupeň NCI CTCAE	Úprava dávky v den 1 cyklu následujícího po ADR	
Průjem	2	Pokud intenzita průjmu klesla na stupeň ≤1, snižte dávky 5-FU o 1 úroveň. U relabujícího průjmu stupně 2 snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 1 úroveň.	
	3	Pokud intenzita průjmu klesla na stupeň ≤1, snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 1 úroveň.	
	4	Pokud intenzita průjmu klesla na stupeň ≤1, snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 2 úrovně. Pokud průjem stupně 4 neklesne na stupeň ≤1, vysadte 5-FU a irinotekan až do poklesu na stupeň ≤1, maximálně na 28* dní.	
Neutropenie a trombocytopenie		<u>Hematologická kritéria v tabulce 2 jsou splněna.</u>	<u>Hematologická kritéria v tabulce 2 nejsou splněna.</u>
	2	Bez úpravy dávky.	Snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 1 úroveň.
	3	Snižte úroveň dávky 5-FU a irinotekanu o 1.	Odložte 5-FU a irinotekan maximálně o 28* dní až do poklesu na stupeň ≤1, poté snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 1 úroveň.
	4	Snižte úroveň dávky 5-FU a irinotekanu o 2.	Odložte 5-FU a irinotekan maximálně o 28* dní až do poklesu na stupeň ≤1, poté snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 2 úrovně.
Stomatitida/mukositida	2	Pokud stomatitida/mukositida klesla na stupeň ≤1, snižte dávky 5-FU o 1 úroveň. U relabující stomatitidy stupně 2 snižte dávky 5-FU o 2 úrovně.	
	3	Pokud stomatitida/mukositida klesla na stupeň ≤1, snižte dávky 5-FU o 1 úroveň.	

		Pokud mukositida/stomatitida stupně 3 neklesne na stupeň ≤ 1 , odložte 5-FU maximálně o 28* dní až do poklesu na stupeň ≤ 1 , poté snižte dávky 5-FU o 2 úrovně.	
	4	Vysad'te 5-FU maximálně na 28* dní až do poklesu na stupeň ≤ 1 , poté snižte dávky 5-FU o 2 úrovně.	
Febrilní neutropenie		<u>Hematologická kritéria v tabulce 2 jsou splněna a horečka ustoupila.</u>	<u>Hematologická kritéria v tabulce 2 nejsou splněna a horečka ustoupila.</u>
		Snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 2 úrovně.	Odložte 5-FU a irinotekan maximálně o 28* dní až do poklesu na stupeň ≤ 1 , poté snižte dávky 5-FU a irinotekanu o 2 úrovně. Před dalším cyklem zvažte použití růstových faktorů (CSF)

*28denní období začíná dnem 1 cyklu následujícího po ADR.

Úpravy dávkování docetaxelu

Podle stupně toxicity u daného pacienta lze uplatnit snížení dávky docetaxelu. U pacientů, u kterých se během léčby docetaxelem objevily buď febrilní neutropenie, počet neutrofilů < 500 buněk/ mm^3 po dobu delší než 1 týden, závažné nebo kumulativní kožní reakce nebo nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně, by mělo dojít k přerušení léčby do vymizení toxicity. Doporučuje se snížit dávku docetaxelu ve všech následujících cyklech o 10 mg/m^2 . Pokud tyto toxicity přetrvávají nebo se znovu objeví, doporučuje se druhé snížení o 15 mg/m^2 . V tomto případě má být u pacientů z Východní Asie, u kterých byla počáteční dávka docetaxelu 60 mg/m^2 , podávání docetaxelu přerušeno (viz Dávkování).

Zvláštní populace

Starší populace

V pivotních studiích se objevily omezené důkazy svědčící pro zvýšené riziko nežádoucích příhod u pacientů ve věku 65 let a více v porovnání s pacienty mladšími 65 let. Není doporučeno snížení dávky (viz body 4.4 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin neproběhly žádné formální studie s přípravkem Cyramza. Klinické údaje naznačují, že u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba nijak upravovat dávku (viz body 4.4 a 5.2). Není doporučeno snížení dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater neproběhly žádné formální studie s přípravkem Cyramza. Dle klinických údajů není nutné upravovat dávku u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. O podávání ramucirumabu pacientům s těžkou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje (viz bod 4.4 a 5.2). Není doporučeno snížení dávky.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cyramza u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Vzhledem k omezenému množství údajů nelze stanovit doporučené dávkování.

Podávání ramucirumabu pediatriké populaci v indikaci pokročilého karcinomu žaludku nebo gastroesofageální janky či v léčbě adenokarcinomu kolon a rektu, karcinomu plic a hepatocelulárního karcinomu není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Cyramza je pro intravenózní podání. Cyramza se po naředění podává v intravenózní infuzi po dobu přibližně 60 minut. Nepodávejte jako intravenózní bolus nebo injekci. Pro dosažení požadované délky trvání infuze přibližně 60 minut by neměla být překročena maximální rychlost infuze 25 mg/min, jinak je třeba délku trvání infuze prodloužit. U pacienta by během infuze měly být monitorovány známky reakcí souvisejících s podáním infuze (viz bod 4.4) a je třeba zajistit dostupnost vhodného resuscitačního vybavení.

Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s NSCLC je ramucirumab kontraindikován v případě kavitace nádoru, nebo v případě, že nádor zahrnuje hlavní cévy (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Arteriální tromboembolické příhody

V klinických studiích byly hlášeny závažné, někdy fatální arteriální tromboembolické příhody (arterial thromboembolic event, ATE) včetně infarktu myokardu, srdeční zástavy, cerebrovaskulární příhody a mozkové ischemie. U pacientů, u nichž dojde k závažné ATE, je třeba ramucirumab trvale vysadit (viz bod 4.2).

Gastrointestinální perforace

Ramucirumab je antiangiogenní léčivo a může zvyšovat riziko vzniku gastrointestinálních perforací. U pacientů léčených ramucirumabem byly hlášeny případy gastrointestinální perforace. U pacientů, u nichž dojde ke gastrointestinální perforaci, je třeba ramucirumab trvale vysadit (viz bod 4.2).

Závažné krvácení

Ramucirumab je antiangiogenní léčivo a může zvyšovat riziko vzniku závažného krvácení. U pacientů, u nichž dojde ke krvácení 3. nebo 4. stupně závažnosti, je třeba ramucirumab trvale vysadit (viz bod 4.2). U pacientů se stavy predisponujícími ke krvácení a u pacientů léčených antikoagulancii nebo jinými současně podávanými léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení, je třeba monitorovat krevní obraz a srážlivost. U pacientů s HCC se známkami portální hypertenze nebo s anamnézou krvácení z jícnových varixů mají být před zahájením léčby ramucirumabem standardním způsobem provedeny screening a léčba jícnových varixů.

U pacientů s karcinomem žaludku léčených ramucirumabem v kombinaci s paklitaxelem a u pacientů s mCRC léčených ramucirumabem v kombinaci s FOLFIRI byly hlášeny případy závažného gastrointestinálního krvácení včetně fatálních případů.

Plicní krvácení u NSCLC

U pacientů s dlaždícobuněčnou histologií je větší riziko, že u nich dojde k závažnému plicnímu krvácení, nicméně u pacientů s dlaždícobuněčnou histologií léčených ramucirumabem ve studii REVEL nebyl pozorován nárůst plicní hemoragie stupně 5. Pacienti s NSCLC s nedávným plicním krvácením (>2,5 ml jasně červené krve), stejně jako pacienti s prokázanou kavitací nádoru před vstupem do studie bez ohledu na histologii, nebo ti, u kterých byla prokázána jakákoliv invaze nádoru do hlavních cév nebo jejich obrůstání nádorem, byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 4.3). Pacienti, kteří dostávali jakoukoliv antikoagulační léčbu byli vyloučeni ze studie REVEL s NSCLC a

pacienti, kteří byli dlouhodobě léčeni nesteroidními protizánětlivými léky nebo antiagregačními látkami, byli vyloučeni ze studie REVEL a RELAY s NSCLC. Bylo povoleno užívání kyseliny acetylsalicylové v dávkách do 325 mg/den (viz bod 5.1).

Reakce související s podáním infuze

V klinických studiích s ramucirumabem byly hlášeny reakce související s podáním infuze. K většině případů došlo v průběhu podání nebo po podání první nebo druhé infuze ramucirumabu. V průběhu podávání infuze je u pacientů třeba monitorovat známky hypersenzitivity. Příznaky zahrnovaly ztuhlost/třes, bolest zad/křeče, bolest na hrudi a/nebo svírání na hrudi, zimnici, návaly, dušnost, sípání, hypoxii a parestezie. V závažných případech příznaky zahrnovaly bronchospasmus, supraventrikulární tachykardii a hypotenzi. U pacientů, u nichž dojde k IRR 3. nebo 4. stupně závažnosti, je třeba ramucirumab okamžitě a trvale vysadit (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů, kteří užívali ramucirumab, byla v porovnání s placebem hlášena vyšší incidence závažné hypertenze. Ve většině případů byla hypertenze zvládnuta podáváním standardní antihypertenzní léčby. Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí byli ze studií vyloučeni: léčba ramucirumabem by u takových pacientů neměla být zahájena, dokud u nich není preexistující hypertenze kompenzována. U pacientů léčených ramucirumabem je třeba monitorovat krevní tlak. Léčbu ramucirumabem je třeba v případě závažné hypertenze dočasně přerušit, a to až do doby její kompenzace antihypertenzní terapií. V případě klinicky významné hypertenze, kterou nelze bezpečně kompenzovat pomocí antihypertenzní léčby, je třeba léčbu ramucirumabem trvale vysadit (viz bod 4.2).

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

U pacientů, kteří dostávali ramucirumab, byly vzácně hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES), včetně fatálních případů. Symptomy PRES mohou zahrnovat záchvaty, bolest hlavy, nauzeu/zvracení, oslepnutí nebo změněné vědomí, s nebo bez přidružené hypertenze. Diagnózu PRES lze potvrdit zobrazovacími metodami mozku (např. snímky z magnetické rezonance). Pacientům, u kterých se projevil PRES, vysadte léčbu ramucirumabem. Bezpečnost opětovného podání ramucirumabu pacientům, u kterých se rozvinul PRES a kteří se z něj zotavili, není známa.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Cyramza toto riziko pečlivě zvážit.

Narušené hojení ran

Vliv ramucirumabu nebyl hodnocen u pacientů se závažnými nebo nehojícími se ranami. Ve studii provedené u zvířat ramucirumab nenarušil hojení ran. Nicméně vzhledem k tomu, že je ramucirumab antiangiogenní léčivo a mohl by nežádoucím způsobem ovlivňovat hojení ran, je třeba léčbu ramucirumabem pozastavit nejméně na 4 týdny před plánovanou operací. Rozhodnutí znovu nasadit ramucirumab po chirurgickém zákroku by mělo vycházet z klinického posouzení adekvátního hojení rány.

Pokud u pacienta dojde ke komplikovanému hojení rány během léčby, je třeba ramucirumab vysadit až do úplného zhojení rány (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Ramucirumab je třeba podávat s opatrností u pacientů se závažnou cirhózou jater (Child-Pugh B nebo C), cirhózou s jaterní encefalopatií, klinicky významným ascitem z důvodu cirhózy nebo s hepatorenálním syndromem. U těchto pacientů jsou k dispozici velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Ramucirumab se má u těchto pacientů podávat po posouzení pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko progresivního selhání jater.

U pacientů s HCC byla jaterní encefalopatie hlášena ve vyšší míře u pacientů léčených ramucirumabem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni z

hlediska klinických známek a příznaků jaterní encefalopatie. V případě jaterní encefalopatie nebo hepatorenálního syndromu se má ramucirumab trvale vysadit (viz bod 4.2).

Srdeční selhání

V souhrnných údajích z klinických studií s ramucirumabem bylo hlášeno srdeční selhání s numericky vyšší incidencí u pacientů dostávajících ramucirumab v kombinaci s různými režimy chemoterapie nebo s erlotinibem, ve srovnání se samotnou chemoterapií nebo se samotným erlotinibem. Tato zvýšená incidence nebyla pozorována u pacientů užívajících ramucirumab ve srovnání s placebem v klinických studiích s monoterapií. V podmínkách po uvedení na trh bylo srdeční selhání u ramucirumabu pozorováno většinou v kombinaci s paklitaxelem. Pacienti mají být během léčby sledováni z hlediska klinických známek a příznaků srdečního selhání, a pokud se rozvinou klinické známky a příznaky srdečního selhání, je třeba zvážit přerušeni léčby. Viz bod 4.8.

Píštěl

Při léčbě přípravkem Cynamza může být u pacientů zvýšeno riziko vzniku píštěle. U pacientů, u nichž se vytvoří píštěl, je třeba ramucirumab vysadit (viz bod 4.2).

Proteinurie

Ve srovnání s placebem byl u pacientů léčených ramucirumabem hlášen zvýšený výskyt proteinurie. Během léčby ramucirumabem je třeba u pacientů monitorovat rozvoj nebo zhoršení proteinurie. Pokud se na testovacím proužku objeví bílkovina ≥ 2 , je třeba provést 24hodinový sběr moči. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne ≥ 2 g/24 hodin, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit. Jakmile se hladina bílkoviny v moči vrátí na < 2 g/24 hodin, je možné se vrátit k léčbě sníženou dávkou. Pokud znovu dojde ke zvýšení hladiny bílkoviny v moči na ≥ 2 g/24 hodin, doporučuje se druhé snížení dávky. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne > 3 g/24 hodin nebo v případě rozvoje nefrotického syndromu, je třeba léčbu ramucirumabem trvale vysadit (viz bod 4.2).

Stomatitida

U pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s chemoterapií byla ve srovnání s pacienty užívajícími placebo a chemoterapii hlášena zvýšená incidence stomatitidy. Pokud se stomatitida rozvine, je nutné ihned zahájit symptomatickou léčbu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 29 ml/min) léčených ramucirumabem existují pouze omezené údaje o bezpečnosti (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti s NSCLC

U pacientů, kteří dostávali ramucirumab s docetaxelem k léčbě pokročilého NSCLC s progresí onemocnění po chemoterapii na bázi platiny, byl pozorován trend k nižší účinnosti s rostoucím věkem (viz bod 5.1). Před započatím léčby starších pacientů musí být tedy důkladně zváženy komorbidity spojené s pokročilým věkem, stav výkonnosti a pravděpodobná tolerance chemoterapie (viz body 4.2 a 5.1).

U ramucirumabu podávaného v první linii v kombinaci s erlotinibem k léčbě NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR, měli pacienti ve věku 70 let a starší v porovnání s pacienty mladšími než 70 let, vyšší výskyt nežádoucích příhod stupně ≥ 3 a nežádoucích příhod všech stupňů.

Dieta s omezením sodíku

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje přibližně 85 mg sodíku. To odpovídá přibližně 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mezi ramucirumabem a paklitaxelem nebyly pozorovány žádné lékové interakce. Farmakokinetika paklitaxelu nebyla narušena současným podáváním ramucirumabu a farmakokinetika ramucirumabu nebyla narušena současným podáváním paklitaxelu. Kombinované podávání s ramucirumabem nemělo vliv na farmakokinetiku irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38. Farmakokinetika docetaxelu nebo erlotinibu nebyla ovlivněna současným podáváním ramucirumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/antikoncepce u žen

Ženám v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby během užívání přípravku Cyramza neotěhotněly a je třeba je informovat o potenciálním riziku pro těhotenství a plod. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby a ještě 3 měsíce po poslední dávce ramucirumabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O podávání ramucirumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Data získaná ze studií na zvířatech nejsou z hlediska reprodukční toxicity dostatečná (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že angiogeneze má zásadní význam pro udržení těhotenství a vývoj plodu, může inhibice angiogeneze po podávání ramucirumabu vést k nežádoucím účinkům na těhotenství včetně plodu. Přípravek Cyramza by měl být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby pro matku převyšuje možné riziko. Pokud pacientka během léčby ramucirumabem otěhotní, má být poučena o potenciálním ohrožení udržení těhotenství a o riziku pro plod. Léčba přípravkem Cyramza se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se ramucirumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Předpokládá se, že vylučování do mateřského mléka a perorální absorpce jsou malé. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit riziko pro kojenečnou novorozence/kojence, je třeba při léčbě přípravkem Cyramza a alespoň 3 měsíce po poslední dávce kojení přerušit.

Fertilita

Údaje o účinku ramucirumabu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Na základě studií na zvířatech je pravděpodobné, že fertilita u žen bude během léčby ramucirumabem narušena (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cyramza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů s příznaky, které narušují schopnost soustředění a reakce, se doporučuje, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s léčbou ramucirumabem (v monoterapii nebo v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií) byly:

- gastrointestinální perforace (viz bod 4.4)
- závažné gastrointestinální krvácení (viz bod 4.4)
- arteriální tromboembolické příhody (viz bod 4.4)
- syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.4)

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených ramucirumabem v monoterapii jsou: periferní edém, hypertenze, průjem, bolest břicha, bolest hlavy, proteinurie a trombocytopenie.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s chemoterapií jsou: únava/astenie, neutropenie, průjem, epistaxe a stomatitida.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s erlotinibem jsou: infekce, průjem, hypertenze, stomatitida, proteinurie, alopecie a epistaxe.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené tabulky 6 a 7 uvádějí nežádoucí účinky z placebem kontrolovaných klinických studií fáze III s ramucirumabem užívaným buď jako monoterapie karcinomu žaludku a HCC nebo v kombinaci s různými režimy chemoterapie nebo erlotinibem k léčbě karcinomu žaludku, mCRC a NSCLC. Nežádoucí účinky (ADRs) jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA.

V tabulce nežádoucích účinků je pro klasifikaci četnosti výskytu použita následující frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených ramucirumabem v monoterapii v klinických studiích fáze 3 (pacienti studií REGARD, REACH-2 a REACH s alfa fetoproteinem ≥ 400 ng/ml)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^a	Neutropenie ^a	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalemie ^{a,b} Hyponatremie ^a Hypoalbuminemie ^a	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Jaterní encefalopatie ^c	
Cévní poruchy	Hypertenze ^{a,d}	Arteriální tromboembolické příhody ^a	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe	
Gastrointestinální poruchy	Abdominální bolest ^{a,e} Průjem	Obstrukce střev ^a	Gastrointestinální perforace ^a
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Rash ^a	
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie ^{a,f}		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Reakce spojené s podáním infúze ^a	

^a Pojmy představují skupinu příhod, popisujících spíše lékařský koncept než jednu událost nebo preferovaný termín.

- ^b Zahrnuje: hypokalemii a sníženou hladinu draslíku v krvi.
- ^c Na základě studie REACH-2 a REACH (monoterapie ramucirumabem u HCC). Zahrnuje jaterní encefalopatii a jaterní kóma.
- ^d Zahrnuje: zvýšení krevního tlaku a hypertenzi.
- ^e Zahrnuje: bolest břicha, bolest hypogastria, bolest epigastria a bolest v oblasti jater.
- ^f Zahrnuje jeden případ nefrotického syndromu.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky (ADR) hlášené u pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s chemoterapií nebo s erlotinibem v klinických studiích fáze 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE a RELAY)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Infekce ^{j,k}	Sepse ^{a,b}	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^a Leukopenie ^{a,c} Trombocytopenie ^a Anémie ^j	Febrilní neutropenie ^d	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoalbuminemie ^a Hyponatremie ^a	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^j		
Srdeční poruchy			Srdeční selhání
Cévní poruchy	Hypertenze ^{a,e}		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Plicní krvácení ^{j,l}	
Gastrointestinální poruchy	Stomatitis Průjem	Gastrointestinální krvácení ^{a,f} Gastrointestinální perforace ^a Krvácení z dásní ^j	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie ^j	Syndrom palmární a plantární erytrodysestezie ^g	
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie ^{a,h}		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^{a,i} Zánět sliznice ^d Periferní edém		

- ^a Pojmy představují skupinu příhod, které popisujících spíše lékařský koncept než jednu událost nebo preferovaný termín.
- ^b Na základě studie RAINBOW (ramucirumab plus paklitaxel).
- ^c Na základě studie RAINBOW (ramucirumab plus paklitaxel). Zahrnuje: leukopenii a snížení počtu bílých krvinek.
- ^d Na základě studie REVEL (ramucirumab plus docetaxel).
- ^e Zahrnuje: zvýšení krevního tlaku, hypertenzi a hypertenzní kardiomyopatii.
- ^f Na základě studie RAINBOW (ramucirumab plus paklitaxel) a studie RAISE (ramucirumab plus FOLFIRI). Zahrnuje: anální krvácení, krvavý průjem, krvácení ze žaludku, krvácení z gastrointestinálního traktu, hematemézu, hematochezii, hemoroidální krvácení, Mallory-Weissův syndrom, melénu, krvácení z jícnu, krvácení z rekta a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu.
- ^g Na základě studie RAISE (ramucirumab plus FOLFIRI).
- ^h Zahrnuje případy nefrotického syndromu.
- ⁱ Na základě studie RAINBOW (ramucirumab plus paklitaxel) a studie REVEL (ramucirumab plus docetaxel). Zahrnuje: únavu a astenii.
- ^j Na základě studie RELAY (ramucirumab plus erlotinib).

- ^k Infekce zahrnují všechny preferované termíny, které jsou součástí třídy orgánových systémů infekce a infestace. Mezi nejčastější (≥ 1 %) infekce stupně ≥ 3 patří pneumonie, celulitida, paronychium, kožní infekce a infekce močových cest.
- ⁱ Zahrnuje hemoptýzu, hrtanové krvácení, hemotorax (došlo k fatální události) a plicní krvácení.

Klinicky relevantní reakce (včetně stupně ≥ 3) související s antiangiogenní léčbou pozorované u pacientů léčených ramucirumabem napříč klinickými studiemi byly: gastrointestinální perforace, reakce související s podáním infuze a proteinurie (viz body 4.2 a 4.4).

Kolorektální karcinom

Ramucirumab v kombinaci s FOLFIRI

Ve studii RAISE byla u pacientů s mCRC léčených ramucirumabem plus FOLFIRI nejčastějším (≥ 1 %) nežádoucím účinkem, který vedl k vysazení ramucirumabu, proteinurie (1,5 %). Nejčastějšími (≥ 1 %) nežádoucími účinky vedoucími k vysazení jedné nebo více složek FOLFIRI byly: neutropenie (12,5 %), trombocytopenie (4,2 %), průjem (2,3 %) a stomatitida (2,3 %). Nejčastěji vysazovanou složkou FOLFIRI byl bolus 5-FU.

Nežádoucí účinky z jiných zdrojů

Tabulka 8: Nežádoucí účinky spojené s ramucirumabem z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Hemangiom			
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombotická mikroangiopatie	
Endokrinní poruchy	Hypotyreóza			
Poruchy nervového systému			Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)	
Srdeční poruchy				Srdeční selhání ^a
Cévní poruchy				Aneurysma a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie			

^a V podmínkách po uvedení na trh bylo srdeční selhání pozorováno většinou v kombinaci s paklitaxelem. Viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

Pediatrická populace

Ve studii I4T-MC-JVDA nebyla na základě omezeného počtu pediatrických pacientů léčených monoterapií ramucirumabem identifikována žádná nová zjištění týkající se bezpečnosti (viz bod 5.1). Jeden pacient v této studii měl progresivní rozšiřování distální femorální růstové ploténky. Dopad tohoto zjištění na růst není znám.

4.9 Předávkování

Neexistují údaje o předávkování u člověka. Přípravek Cyramza byl podáván ve studii 1. fáze až v dávce 10 mg/kg každé dva týdny, aniž by bylo dosaženo maximální tolerované dávky. V případě předávkování je třeba použít podpurnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory VEGF/VEGFR (vaskulární endoteliální růstový faktor), ATC kód: L01FG02.

Mechanismus účinku

Klíčovým mediátorem angiogeneze navozené cévním endoteliálním růstovým faktorem (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) je VEGF receptor 2. Ramucirumab je lidská protilátka cílená na receptor, která se specificky váže na VEGF receptor 2 a brání navázání VEGF-A, VEGF-C a VEGF-D. To vede k tomu, že ramucirumab inhibuje ligandy stimulovanou aktivaci VEGF receptoru 2 a navazujících signalizačních složek včetně mitogenem aktivovaných proteinkináz p44/p42, a neutralizuje ligandy indukovanou proliferaci a migraci lidských endoteliálních buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom žaludku

RAINBOW

RAINBOW, celosvětová randomizovaná dvojité zaslepená studie s přípravkem Cyramza plus paklitaxelem versus placebem plus paklitaxelem byla provedena u 665 pacientů s neresekovatelným lokálně recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu GEJ) po chemoterapii obsahující platinu a fluoropyrimidin, s případným přidáním anthracyklinu. Primárním sledovaným parametrem bylo celkové přežití (OS) a sekundární sledované parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS) a četnost odpovědí na léčbu (ORR). Bylo nutné, aby u pacientů došlo k progresi choroby během první linie léčby nebo během 4 měsíců po podání poslední dávky terapie v první linii a aby měli PS 0–1. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání přípravku Cyramza plus paklitaxel (n = 330) nebo placebo plus paklitaxel (n = 335). Randomizace byla stratifikována podle geografické oblasti, doby do progresu od zahájení první linie léčby (<6 měsíců versus ≥6 měsíců) a měřitelnosti choroby. Přípravek Cyramza v dávce 8 mg/kg nebo placebo byly podávány v intravenózní infuzi každé 2 týdny (1. a 15. den) 28denního cyklu. Paklitaxel v dávce 80 mg/m² byl podáván v intravenózní infuzi 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Většina (75 %) pacientů randomizovaných ve studii dříve užívala kombinovanou léčbu s platinou a fluoropyrimidinem bez anthracyklinu. Zbývající část (25 %) pacientů užívala kombinovanou léčbu platinou a fluoropyrimidinem s anthracyklinem. U dvou třetin (66,8 %) pacientů došlo k progresi choroby ještě během terapie první linie. Vstupní demografické charakteristiky pacientů i charakteristiky onemocnění byly u obou terapeutických ramen celkově vyvážené: medián věku byl 61 let, 71 % pacientů tvořili muži, 61 % pacientů bylo kavkazské rasy, 35 % Asiatů, ECOG PS byl 0 u 39 % pacientů a 1 u 61 % pacientů, 81 % pacientů mělo měřitelné onemocnění a 79 % pacientů mělo

karcinom žaludku, 21 % adenokarcinom GEJ. U většiny (76 %) pacientů došlo k progresi choroby během 6 měsíců od zahájení terapie první linie. U pacientů léčených přípravkem Cyramza plus paklitaxelem byla střední hodnota délky léčby 19 týdnů a u pacientů léčených placebem plus paklitaxelem byla střední hodnota délky léčby 12 týdnů. Medián relativní intenzity dávky přípravku Cyramza byl 98,6 % a u placebo 99,6 %. Medián relativní intenzity dávky paklitaxelu byl 87,7 % v rameni s přípravkem Cyramza plus paklitaxelem a 93,2 % v rameni s placebem plus paklitaxelem. Z důvodu nežádoucích příhod vysadilo léčbu podobné procento pacientů: 12 % pacientů léčených přípravkem Cyramza plus paklitaxelem v porovnání s 11 % pacientů léčených placebem plus paklitaxelem. Systémová protinádorová léčba po vysazení hodnocené léčby byla podávána u 47,9 % pacientů, kteří užívali přípravek Cyramza plus paklitaxel, a u 46,0 % pacientů, kteří dostávali placebo plus paklitaxel.

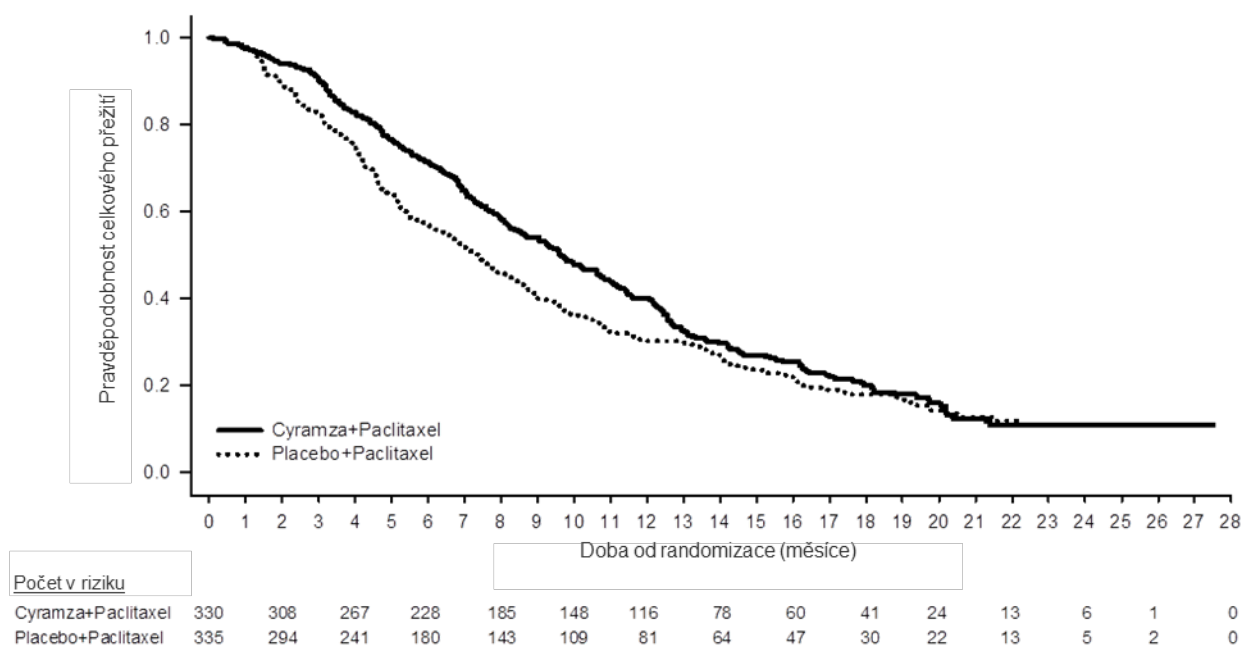
U pacientů, kteří dostávali přípravek Cyramza plus paklitaxel bylo v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo plus paklitaxel statisticky významně zlepšeno celkové přežití (HR 0,807, 95% CI: 0,678 až 0,962, $p = 0,0169$). Medián přežití se prodloužil o 2,3 měsíce ve prospěch ramene s přípravkem Cyramza plus paklitaxel: 9,63 měsíce v rameni s přípravkem Cyramza plus paklitaxelem a 7,36 měsíce v rameni s placebem plus paklitaxelem. U pacientů, kteří dostávali přípravek Cyramza plus paklitaxel, v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo plus paklitaxel bylo statisticky významně lepší přežití bez progresce (HR 0,635, 95% CI: 0,536 až 0,752, $p < 0,0001$). Medián PFS se prodloužil o 1,5 měsíce ve prospěch ramene s přípravkem Cyramza plus paklitaxel: 4,4 měsíce v rameni s přípravkem Cyramza plus paklitaxelem a 2,9 měsíce v rameni s placebem plus paklitaxelem. Podíl pacientů s objektivní odpovědí na léčbu [ORR (kompletní odpověď [CR] + částečná odpověď [PR])] byl statisticky významně lepší u pacientů, kteří dostávali přípravek Cyramza plus paklitaxel, v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo plus paklitaxel (poměr šancí 2,140, 95 % CI: 1,499 až 3,160, $p = 0,0001$). ORR činil v rameni s přípravkem Cyramza plus paklitaxelem 27,9 % a v rameni s placebem plus paklitaxelem 16,1 %. Zlepšení OS a PFS bylo pozorováno i u jednotlivých podskupin předem specifikovaných podle věku, pohlaví, rasy a u většiny dalších předem specifikovaných podskupin. Výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Souhrn údajů o účinnosti – populace s léčebným záměrem (Intent to Treat, ITT)

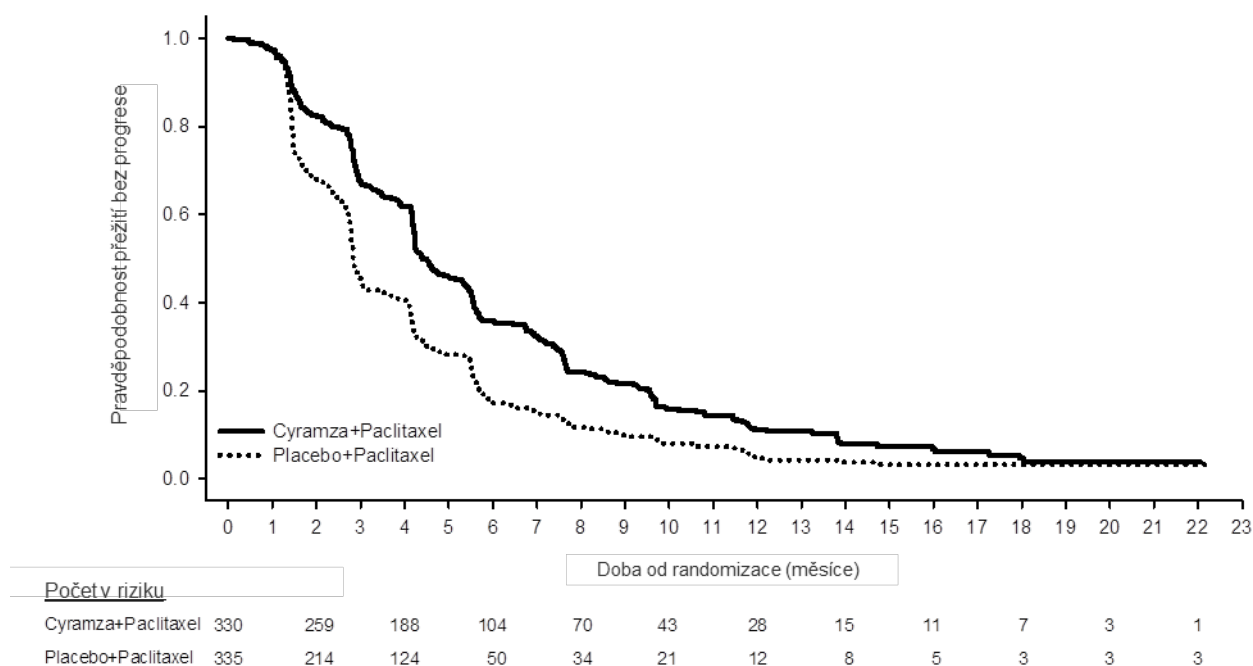
	Cyramza plus paklitaxel n=330	Placebo plus paklitaxel n=335
Celkové přežití, měsíce		
Medián (95 % CI)	9,6 (8,5–10,8)	7,4 (6,3–8,4)
Poměr rizik (95 % CI)	0,807 (0,678–0,962)	
Stratifikovaná hodnota p dle log-rank testu	0,0169	
Přežití bez progresce, měsíce		
Medián (95 % CI)	4,4 (4,2–5,3)	2,9 (2,8–3,0)
Poměr rizik (95 % CI)	0,635 (0,536–0,752)	
Stratifikovaná hodnota p dle log-rank testu	<0,0001	
Podíl pacientů s objektivní odpovědí na léčbu (CR + PR)		
Podíl – procenta (95 % CI)	27,9 (23,3–33,0)	16,1 (12,6–20,4)
Poměr šancí	2,14 (1,449–3,16)	
Stratifikovaná hodnota p dle CMH	0,0001	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, CR = kompletní odpověď, PR = částečná odpověď, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití u přípravku Cyramza plus paklitaxelu versus placebo plus paklitaxelu ve studii RAINBOW



Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce u přípravku Cyramza plus paklitaxelu versus placebo plus paklitaxelu ve studii RAINBOW



REGARD

Mezinárodní randomizovaná dvojitě zaslepená studie REGARD s přípravkem Cyramza plus BSC oproti placebo s BSC byla provedena u 355 pacientů s neresekovatelným lokálně recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu GEJ) po chemoterapii obsahující platinu nebo fluoropyrimidin. Primárním cílovým parametrem bylo OS a sekundární sledované parametry zahrnovaly PFS. Bylo nutné, aby u pacientů došlo k progresi choroby během léčby nebo během 4 měsíců po podání poslední dávky terapie v první linii v případě metastatického onemocnění, nebo během adjuvantní léčby nebo 6 měsíců po poslední dávce adjuvantní léčby, a aby měli PS 0–1. Aby mohli být pacienti zařazeni do studie, museli mít celkový bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl a AST a ALT ≤ 3 násobek ULN, nebo ≤ 5 násobek ULN v případě přítomnosti jaterních metastáz.

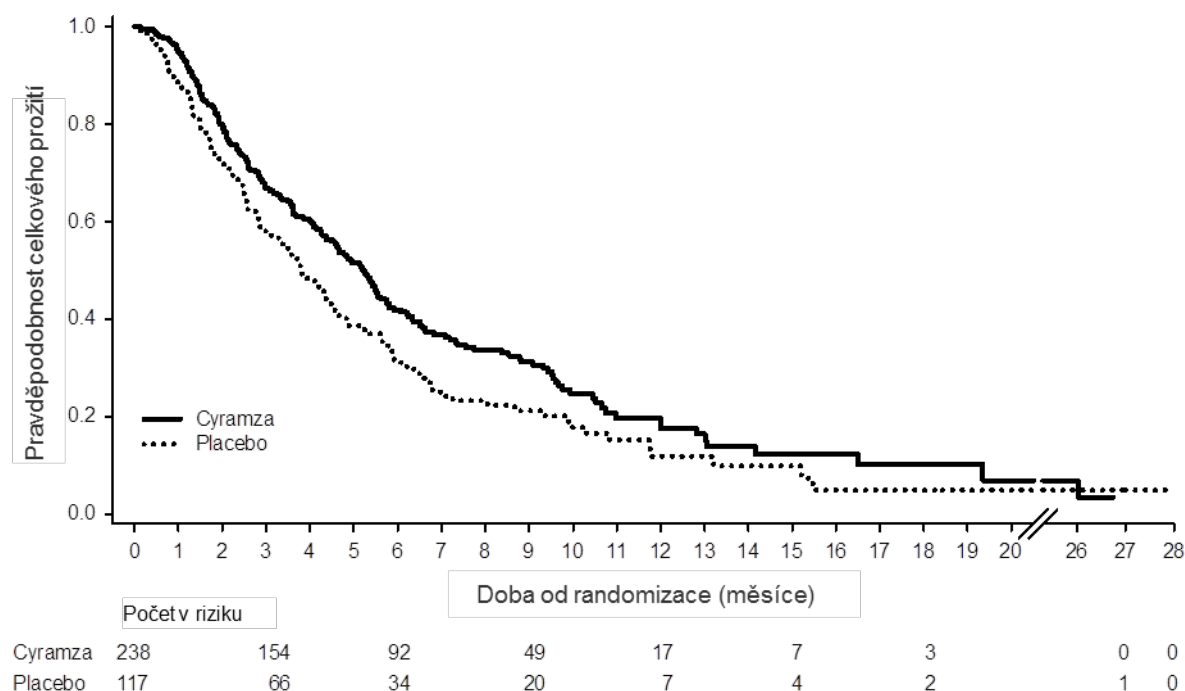
Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání přípravku Cyramza 8 mg/kg v intravenózní infuzi (n = 238) nebo placebo (n = 117) každé 2 týdny. Randomizace byla stratifikována podle úbytku tělesné hmotnosti v průběhu předchozích 3 měsíců ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), geografické oblasti a lokalizace primárního nádoru (žaludek versus GEJ). Vstupních demografické charakteristiky i charakteristiky onemocnění byly vyvážené. ECOG PS byl 1 u 72 % pacientů. Do studie REGARD nebyl zařazen žádný pacient s jaterní cirhózou Child-Pugh B nebo C. 11 % pacientů léčených přípravkem Cyramza a 6 % pacientů s placebem vysadilo léčbu z důvodu nežádoucích příhod. Celkové přežití bylo statisticky významně lepší u pacientů, kteří dostávali přípravek Cyramza v porovnání s pacienty užívajícími placebo (poměr rizik [HR] 0,776, 95 % CI: 0,603 až 0,998; $p = 0,0473$), což odpovídá 22% snížení rizika úmrtí a prodloužení střední doby přežití na 5,2 měsíce s přípravkem Cyramza ze 3,8 měsíců u placebo. Přežití bez progresce bylo statisticky významně lepší u pacientů, kteří dostávali přípravek Cyramza v porovnání s pacienty s placebem (poměr rizik [HR] 0,483, 95% CI: 0,376 až 0,620, $p < 0,0001$), což odpovídá 52% snížení rizika progresce nebo úmrtí a prodloužení střední doby PFS na 2,1 měsíce s přípravkem Cyramza z 1,3 měsíce u placebo. Výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Souhrn údajů o účinnosti – ITT populace

	Cyramza n=238	Placebo n=117
Celkové přežití, měsíce		
Medián (95 % CI)	5,2 (4,4–5,7)	3,8 (2,8–4,7)
Poměr rizik (95 % CI)	0,776 (0,603–0,998)	
Stratifikovaná hodnota p dle log-rank testu	0,0473	
Přežití bez progresce, měsíce		
Medián (95 % CI)	2,1 (1,5–2,7)	1,3 (1,3–1,4)
Poměr rizik (95 % CI)	0,483 (0,376–0,620)	
Stratifikovaná hodnota p dle log-rank testu	<0,0001	
Podíl pacientů s PFS po 12 týdnech (95 % CI)	40,1 (33,6–46,4)	15,8 (9,7–23,3)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití u přípravku Cyramza versus placebo ve studii REGARD



Na základě omezených dat ze studie REGARD od pacientů s HER2-positivním karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem GEJ a pacientů s předchozí léčbou trastuzumabem (ve studii RAINBOW) je považováno za nepravděpodobné, že by přípravek Cyramza měl škodlivý účinek, nebo byl zcela bez účinku u pacientů s HER2-positivním karcinomem žaludku. *Post hoc* analýzy nestratifikovaných podskupin pacientů ze studie RAINBOW s předchozí léčbou trastuzumabem (n=39) naznačují u těchto pacientů pozitivní přínos pro přežití (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) a demonstrují přínos pro přežití bez progresse (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Kolorektální karcinom

RAISE

RAISE, celosvětová randomizovaná dvojité zaslepená studie s přípravkem Cyramza plus FOLFIRI versus placebem plus FOLFIRI byla provedena u pacientů s mCRC a progresí onemocnění v průběhu nebo po ukončení terapie první linie s bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Pacienti museli mít ECOG PS 0 nebo 1 a k progresi onemocnění muselo dojít do 6 měsíců od poslední dávky terapie první linie. Pacienti museli mít adekvátní jaterní, renální a koagulační funkce. Ze zařazení byli vyloučeni pacienti s anamnézou nekontrolovaného hereditárního nebo získaného krvácivého onemocnění či trombotické poruchy, nedávnou anamnézou těžkého (stupeň ≥ 3) krvácení nebo pacienti po arteriální trombotické události (ATE) v období 12 měsíců před randomizací. Pacienti byli také vyloučeni, pokud u nich během terapie bevacizumabem v první linii došlo ke kterékoli z následujících příhod: ATE, hypertenze stupně 4, proteinurie stupně 3, krvácivá událost stupně 3-4 nebo perforace střeva.

Celkem bylo randomizováno 1 072 pacientů (1:1) do skupin užívajících buď přípravek Cyramza (n=536) v dávce 8 mg/kg nebo placebo (n=536), v kombinaci s FOLFIRI. Všechny přípravky byly podávány intravenózně. Režim FOLFIRI sestával z následujících položek: irinotekan 180 mg/m² podávaný po dobu 90 minut a kyselina folinová 400 mg/m² podávaná současně po dobu 120 minut; následně bolus fluoruracilu (5-FU) 400 mg/m² v průběhu 2 až 4 minut a poté kontinuální infuze 5-FU 2 400 mg/m² podávaná po dobu 46 až 48 hodin. Léčebné cykly v obou ramenech se opakovaly každé 2 týdny. Pacienti, u kterých byla vysazena jedna nebo více složek léčby v důsledku nežádoucích účinků, mohli pokračovat v léčbě dalšími složkami léčby až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo OS, sekundární cílové parametry zahrnovaly PFS, četnost odpovědi na léčbu (ORR) a kvality života (QoL) dle dotazníku QLQ-C30 Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC; European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Randomizace byla stratifikována dle geografické oblasti, stavu KRAS v nádoru (mutace nebo nemutovaný „divoký“ typ) a doby do progresse (TTP) od zahájení terapie první linie (<6 měsíců vs. ≥ 6 měsíců).

Demografické a výchozí charakteristiky ITT populace byly v léčebných ramenech podobné. Medián věku byl 62 let a 40 % mělo ≥ 65 let; 57 % pacientů bylo mužského pohlaví; 76 % bylo kavkazské rasy a 20 % Asiatů; 49 % mělo ECOG PS 0; 49 % pacientů mělo tumory s mutací KRAS a 24 % pacientů mělo TTP <6 měsíců od zahájení terapie první linie. Systémovou protinádorovou léčbu dostalo po vysazení studijní léčby 54 % pacientů léčených přípravkem Cyramza plus FOLFIRI a 56 % pacientů užívajících placebo plus FOLFIRI.

U pacientů léčených přípravkem Cyramza plus FOLFIRI bylo ve srovnání s pacienty užívajícími placebo plus FOLFIRI statisticky významně zlepšeno celkové přežití (HR 0,844; 95% interval spolehlivosti: 0,730 až 0,976; p=0,0219). Došlo k nárůstu mediánu přežití o 1,6 měsíce v prospěch ramene Cyramza plus FOLFIRI; 13,3 měsíců v rameni Cyramza plus FOLFIRI a 11,7 měsíců v rameni placebo plus FOLFIRI. U pacientů užívajících Cyramza plus FOLFIRI ve srovnání s pacienty na kombinaci placebo plus FOLFIRI bylo statisticky významně lepší přežití bez progresse (HR 0,793; 95% interval spolehlivosti: 0,697 až 0,903; p=0,0005). Došlo k nárůstu mediánu PFS o 1,2 měsíce v prospěch ramene Cyramza plus FOLFIRI; 5,7 měsíce v rameni Cyramza plus FOLFIRI a 4,5 měsíce v rameni placebo plus FOLFIRI. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11 a na obrázcích 4 a 5.

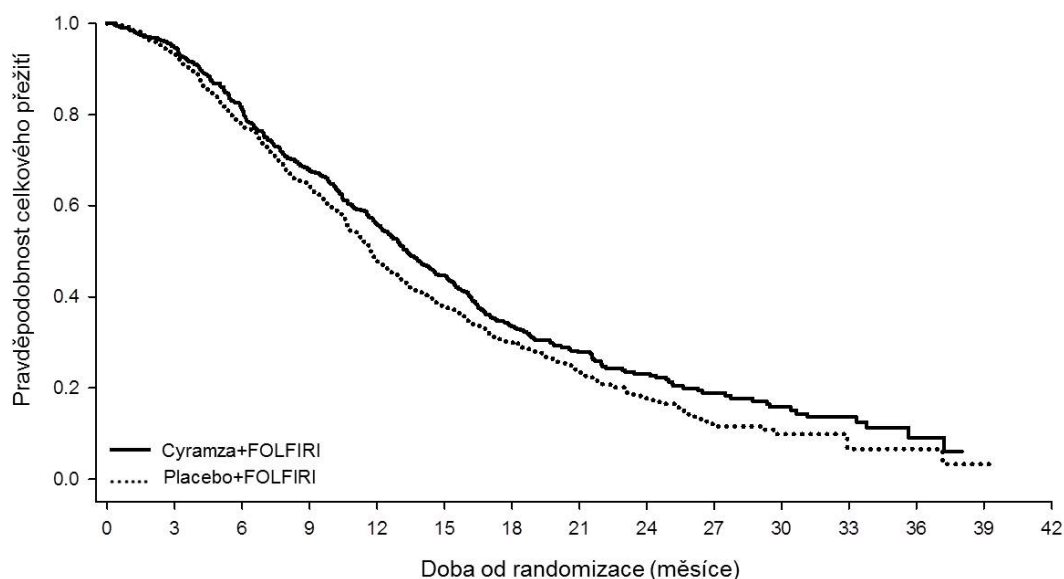
Byly provedeny předem specifikované analýzy OS a PFS dle stratifikačních faktorů. HR OS bylo 0,82 (95% interval spolehlivosti: 0,67 až 1,0) u pacientů s tumorem s nemutovaným KRAS a 0,89 (95% interval spolehlivosti: 0,73 až 1,09) u pacientů s tumorem s mutací KRAS. HR OS bylo 0,86 (95% interval spolehlivosti: 0,73 až 1,01) u pacientů s TTP \geq 6 měsíců po zahájení terapie první linie a 0,86 (95% interval spolehlivosti: 0,64 až 1,13) u pacientů s TTP $<$ 6 měsíců po zahájení terapie první linie. Předem specifikované analýzy podskupin u PFS i OS dle věku ($<$ 65 let a \geq 65 let), pohlaví, rasy, ECOG PS (0 nebo \geq 1), počtu postižených orgánů, pouze jaterních metastáz, místa primárního tumoru (kolon nebo rektum) a hladiny karcinoembryonálního antigenu ($<$ 200 μ g/l, \geq 200 μ g/l) prokázaly všechny efekt léčby ve prospěch kombinace Cyramza plus FOLFIRI ve srovnání s placebem plus FOLFIRI. Ve 32 z 33 předem specifikovaných analýz podskupin pro OS bylo HR $<$ 1,0. Jedna podskupina s HR $>$ 1 obsahovala pacienty s progresí onemocnění od zahájení léčby bevacizumabem v první linii $<$ 3 měsíce (HR 1,02 [95% interval spolehlivosti: 0,068 až 1,55]). Tato podskupina může být považována za skupinu s agresivním onemocněním, které je relativně odolné vůči léčbě v první linii. V obou léčebných ramenech měli pacienti, u kterých se vyskytla neutropenie, delší přežití než ti, u kterých se neutropenie nevyskytla. Nárůst mediánu OS mezi pacienty s neutropenií jakéhokoli stupně byl vyšší u ramene s přípravkem Cyramza plus FOLFIRI (16,1 měsíce) ve srovnání s pacienty v rameni s placebem (12,6 měsíce). Medián OS byl u pacientů bez výskytu neutropenie 10,7 měsíce v obou ramenech.

Tabulka 11: Souhrn údajů o účinnosti – ITT populace

	Cyramza plus FOLFIRI n=536	Placebo plus FOLFIRI n=536
Celkové přežití, měsíce		
Medián (95 % CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Poměr rizik (95 % CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	0,022	
Přežití bez progresse, měsíce		
Medián (95 % CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Poměr rizik (95 % CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	$<$ 0,001	

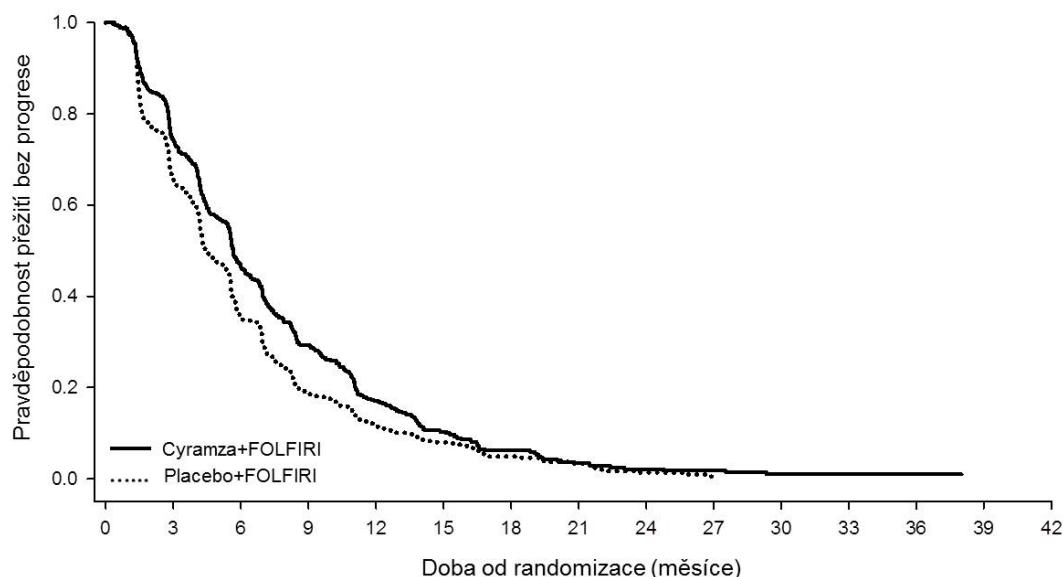
Zkratky: CI = interval spolehlivosti

Obrázek 4: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití u přípravku Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI ve studii RAISE



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

Obrázek 5: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce u kombinace Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI ve studii RAISE



Počet v riziku	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
Placebo+FOLFIRI	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0

ORR bylo podobné v obou léčebných ramenech (13,4 % versus 12,5 %, ramucirumab plus FOLFIRI vs. placebo plus FOLFIRI). Četnost kontroly onemocnění (kompletní odpověď plus parciální odpověď plus stabilizace onemocnění) byla numericky vyšší u pacientů léčených v rameni s ramucirumabem plus FOLFIRI ve srovnání s ramenem placebo plus FOLFIRI (74,1 versus 68,8 %). V dotazníku EORTC QLQ-C30 uváděli pacienti v léčebném rameni ramucirumab plus FOLFIRI přechodný pokles

QoL ve srovnání s pacienty v léčebném rameni placebo plus FOLFIRI ve většině škál. Po prvním měsíci léčby bylo uváděno pouze minimum rozdílů mezi rameny.

NSCLC

RELAY

Celosvětová, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 RELAY s přípravkem Cyramza plus erlotinib versus placebo plus erlotinib, která randomizovala (poměr 1:1) 449 dříve neléčených pacientů s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s delecí exonu 19 nebo aktivujícími mutacemi exonu 21 L858R receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Způsobilí pacienti měli performance status ECOG PS 0 nebo 1. Pacienti s metastázami CNS nebo známými mutacemi EGFR T790M na začátku studie byli ze studie vyloučeni. Ze studie byli rovněž vyloučeni pacienti s vysokým rizikem krvácení, kardiovaskulárních příhod, včetně těch, kteří prodělali jakoukoli arteriální trombotickou příhodu v 6 měsících před zařazením do studie.

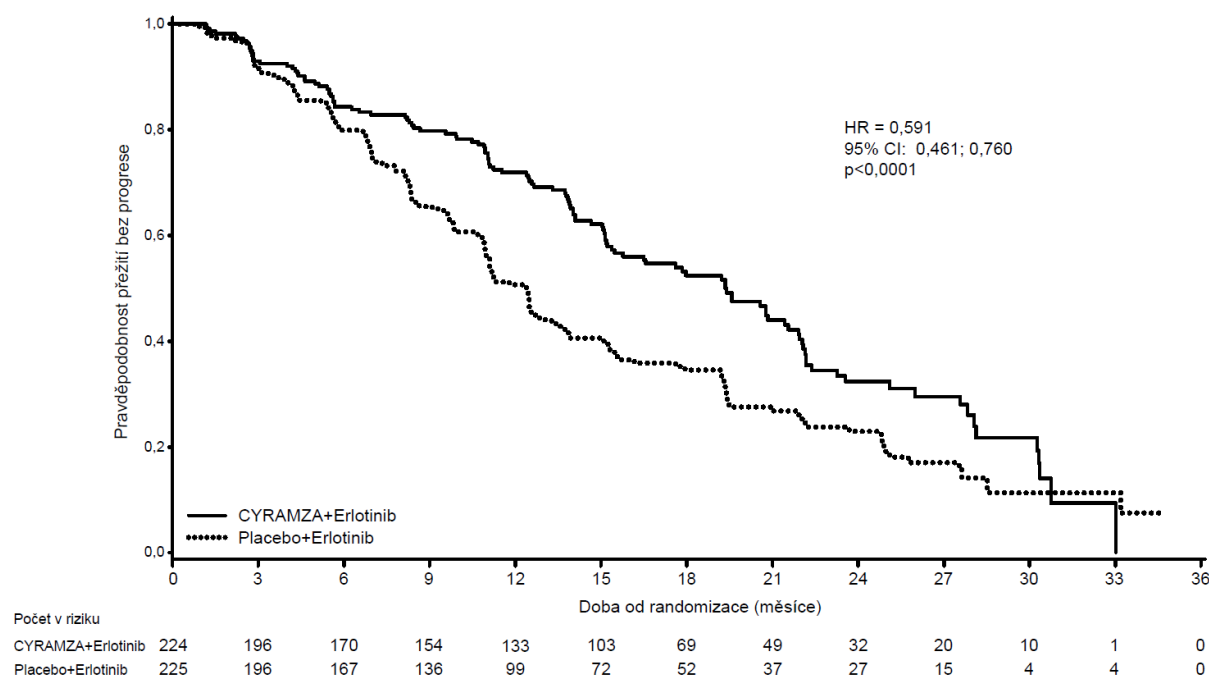
Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi rameny vyvážené. 77 % pacientů bylo asijské rasy a 22 % bílé rasy. U pacientů léčených přípravkem Cyramza plus erlotinib došlo k statisticky významnému zlepšení doby přežití bez progresu (PFS) ve srovnání s pacienty léčenými placebem plus erlotinibem (tabulka 12). Konzistentní výsledky byly pozorovány napříč podskupinami zahrnujícími delecí exonu 19 a substituci v exonu 21 (L858R), věk, rasu (bílá HR: 0,618; asijská HR: 0,638), kuřáky a nekuřáky. Údaje o celkovém přežití nebyly v době finální analýzy PFS konečné (17,6% zralost). Výsledky účinnosti ze studie RELAY jsou shrnuty v tabulce 12 a na obrázku 6.

Tabulka 12: Souhrn údajů o účinnosti ve studii RELAY – populace s léčebným záměrem (ITT)

	Cyramza plus erlotinib n = 224	Placebo plus erlotinib n = 225
Přežití bez progresu		
Počet příhod (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Medián – měsíce (95 % CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Poměr rizik (95 % CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	<0,0001	
Celkové přežití, prozatímní		
Počet úmrtí (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Medián – měsíce (95 % CI)	NR	NR
Poměr rizik (95 % CI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	0,4209	
Podíl pacientů s objektivní odpovědí na léčbu (úplná odpověď + částečná odpověď)		
Podíl – procenta (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)
Délka trvání odpovědi		
	n = 171	n = 168
Počet příhod (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Medián – měsíce (95 % CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Poměr rizik (95 % CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Nestratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	0,0003	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, NR = nebylo dosaženo, CR = kompletní odpověď, PR = částečná odpověď. Pro stanovení OS byl použit postup hierarchického testování. OS bylo testováno, pouze pokud byla doba PFS významná. Oba cílové parametry byly stanoveny s ochraněním hladiny významnosti alfa.

Obrázek 6: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce u kombinace Cyramza plus erlotinib versus placebo plus erlotinib ve studii RELAY



REVEL

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie REVEL s přípravkem Cyramza plus docetaxel versus placebem plus docetaxel byla provedena u 1 253 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým dlaždicobuněčným nebo nedlaždicobuněčným NSCLC s progresí onemocnění v průběhu nebo po ukončení jedné léčby na bázi platiny. Primárním cílovým parametrem bylo OS. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny Cyramza plus docetaxel (n=628) nebo placebo plus docetaxel (n=625). Randomizace byla stratifikována dle geografické oblasti, pohlaví, předchozí udržovací léčby a ECOG PS. Cyramza v dávce 10 mg/kg nebo placebo a docetaxel v dávce 75 mg/m² byly podávány ve formě intravenózní infuze v den 1 21denního cyklu. Pracoviště ve východní Asii podávala nižší dávku docetaxelu, 60 mg/m² každých 21 dnů. Ze studie byli vyloučeni pacienti s nedávným závažným plicním, gastrointestinálním nebo pooperačním krvácením, známkami krvácení v CNS, úzkým kontaktem nádoru s hlavními dýchacími cestami nebo krevními cévami, kavitacemi uvnitř nádoru a anamnézou závažného krvácení nebo nekontrolovatelnými poruchami srážení krve. Také byli vyloučeni pacienti, kteří dostávali jakoukoliv antikoagulační léčbu a/nebo dlouhodobou léčbu nesteroidními protizánětlivými léky nebo jinými antiagregačními látkami a dále pacienti s neléčenými, klinicky nestabilními metastázami v mozku/CNS (viz bod 4.4). Užívání kyseliny acetylsalicylové v dávkách do 325 mg/den bylo povoleno (viz bod 4.4). Do studie byl zahrnut omezený počet pacientů nekavkazských ras, především černé rasy (2,6 %). Z tohoto důvodu je omezená zkušenost s kombinací ramucirumabu a docetaxelu u těchto pacientů s pokročilým NSCLC stejně jako u pacientů s poruchou funkce ledvin, kardiovaskulárním onemocněním a obezitou.

Základní demografické údaje pacientů a charakteristiky onemocnění byly obecně mezi rameny vyvážené: medián věku byl 62 let, 67 % pacientů bylo mužského pohlaví; 82 % bylo kavkazské rasy a 13 % Asiatů; ECOG PS 0 mělo 32 % pacientů, 1 mělo 67 % pacientů; 73 % pacientů mělo nedlaždicobuněčnou histologii a 26 % dlaždicobuněčnou histologii. Nejčastější předchozí léčby zahrnovaly pemetrexed (38 %), gemcitabin (25 %), taxan (24 %) a bevacizumab (14 %); 22 % pacientů absolvovalo předchozí udržovací léčbu. Medián trvání léčby doxetaxelem byl 14,1 týdně v rameni ramucirumab plus docetaxel (s mediánem 4,0 podaných infuzí) a 12,0 týdnů v rameni placebo plus docetaxel (s mediánem 4,0 podaných infuzí).

OS bylo statisticky významně zlepšeno u pacientů užívajících kombinaci Cyramza plus docetaxel ve srovnání s pacienty užívajícími placebo plus docetaxel (HR 0,857; 95 % CI: 0,751 až 0,979; p=0,024).

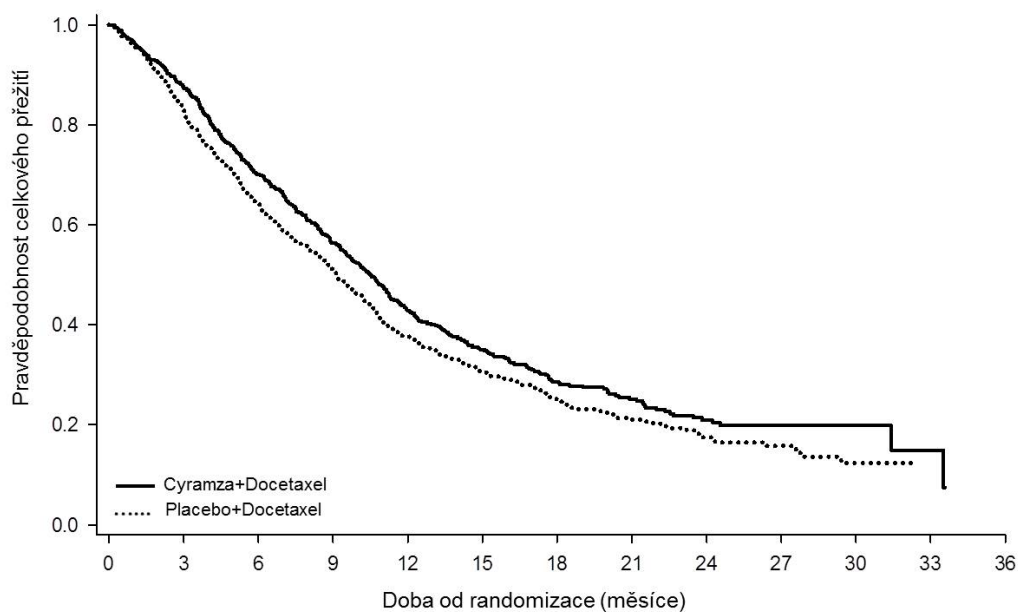
Došlo k nárůstu mediánu přežití o 1,4 měsíce v prospěch ramene Cyramza plus docetaxel: 10,5 měsíce v rameni Cyramza plus docetaxel a 9,1 měsíce v rameni placebo plus docetaxel. PFS bylo statisticky významně lepší u pacientů léčených kombinací Cyramza plus docetaxel ve srovnání s pacienty užívajícími placebo plus docetaxel (HR 0,762; 95% CI: 0,677 až 0,859; $p < 0,001$). Došlo k nárůstu mediánu PFS o 1,5 měsíce v prospěch ramene Cyramza plus docetaxel: 4,5 měsíce v rameni Cyramza plus docetaxel a 3 měsíce v rameni placebo plus docetaxel. ORR byla významně lepší u pacientů léčených kombinací Cyramza plus docetaxel ve srovnání s pacienty užívajícími placebo plus docetaxel (22,9 % vs 13,6 %, $p < 0,001$). Primární analýza QoL prokázala podobnou dobu do zhoršení všech skóre škály příznaků rakoviny plic (LCSS, Lung Cancer Symptom Scale) mezi rameny léčby. Konzistentní zlepšení (ramucirumab plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel) bylo pozorováno v důležitých podskupinách PFS a OS. Výsledky podskupiny OS zahrnovaly následující: nedlaždicobuněčná histologie (HR 0,83; 95% CI: 0,71 až 0,97; medián OS [mOS]: 11,1 vs 9,7 měsíce) a dlaždicobuněčná histologie (HR 0,88; 95% CI: 0,69 až 1,13; mOS: 9,5 vs 8,2 měsíce); pacienti s předchozí udržovací léčbou (HR 0,69; 95% CI: 0,51 až 0,93; mOS: 14,4 vs 10,4 měsíce); doba od zahájení předchozí léčby < 9 měsíců (HR 0,75; 95% CI: 0,64 až 0,88; mOS: 9,3 vs 7,0 měsíce); pacienti ve věku < 65 let (HR 0,74, 95% CI: 0,62 až 0,87; mOS: 11,3 vs 8,9 měsíce). U pacientů, kteří dostávali ramucirumab s docetaxelem k léčbě pokročilého NSCLC s progresí onemocnění po chemoterapii na bázi platiny byl pozorován trend k nižší účinnosti s rostoucím věkem (viz bod 5.1). Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti léčby mezi léčebnými rameny v podskupině pacientů ve věku ≥ 65 let (OS HR 1,10, 95 % CI: 0,89 až 1,36; medián OS [mOS]: 9,2 vs 9,3 měsíce, viz bod 4.4), pacientů předléčených taxany (HR 0,81; 95 % CI: 0,62 až 1,07; mOS 10,8 vs 10,4 měsíce) a těmi, u kterých byla doba od zahájení předchozí léčby ≥ 9 měsíců (HR 0,95; 95 % CI: 0,75 až 1,2; mOS: 13,7 vs 13,3 měsíce). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Souhrn údajů o účinnosti – populace s léčebným záměrem (ITT)

	Cyramza plus docetaxel n=536	Placebo plus docetaxel n=536
Celkové přežití, měsíce		
Medián-měsíce (95 % CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Poměr rizik (95 % CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	0,024	
Přežití bez progresse, měsíce		
Medián (95 % CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Poměr rizik (95 % CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	$< 0,001$	
Podíl pacientů s objektivní odpovědí na léčbu (CR + PR)		
Podíl – procenta (95 % CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle CMH	$< 0,001$	

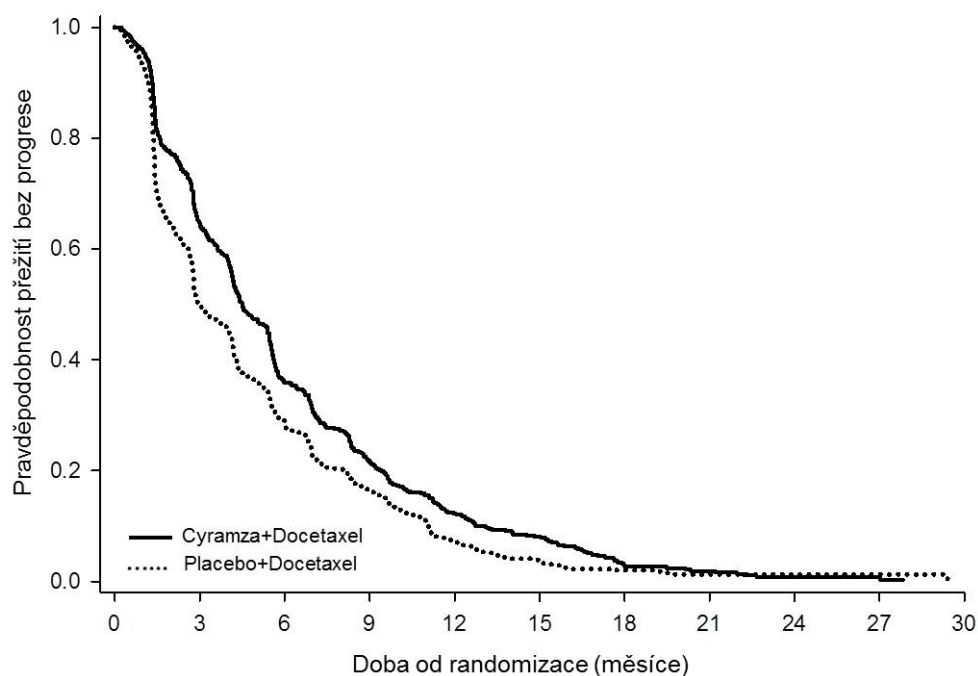
Zkratky: CI = interval spolehlivosti, CR = kompletní odpověď, PR = částečná odpověď, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Obrázek 7: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití u přípravku Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel ve studii REVEL



Počet v riziku	Doba od randomizace (měsíce)												
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

Obrázek 8: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce u přípravku Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel ve studii REVEL



Počet v riziku	Doba od randomizace (měsíce)										
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

Hepatoocelulární karcinom

REACH-2

Studie REACH-2 byla globální, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie přípravku Cyramza plus BSC versus placebo plus BSC, která randomizovala (2:1) 292 pacientů s HCC, se sérovým AFP ≥ 400 ng/ml při vstupu do studie. Pacienti zařazení do studie měli progresi onemocnění během nebo po předchozí léčbě sorafenibem nebo měli intoleranci sorafenibu. Vhodní pacienti byli Child Pugh A (skóre < 7), měli clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a ECOG PS 0 nebo 1. Kromě toho byli pacienti buď ve stádiu B Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) a již nezpůsobilí k lokoregionální léčbě, nebo byli ve stádiu C BCLC. Pacienti s metastázami v mozku, leptomeningálním onemocněním, nekontrolovanou kompresí míchy, anamnestickou nebo aktuální jaterní encefalopatií nebo klinicky významným ascitem, těžkým krvácením z varixů během 3 měsíců před léčbou nebo s varixy žaludku nebo jícnu s vysokým rizikem krvácení byli ze studie vyloučeni. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití. Prahová hodnota zvýšeného AFP při vstupu do studie pro REACH-2 byla stanovena na základě výsledků přežití z předem určené podskupiny, explorativní analýzy studie REACH, dříve dokončené podpůrné klinické studie fáze 3 u 565 pacientů s HCC, randomizovaných (1:1) k léčbě buď přípravkem Cyramza plus BSC nebo placebem plus BSC, u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu nebo po předchozí léčbě sorafenibem.

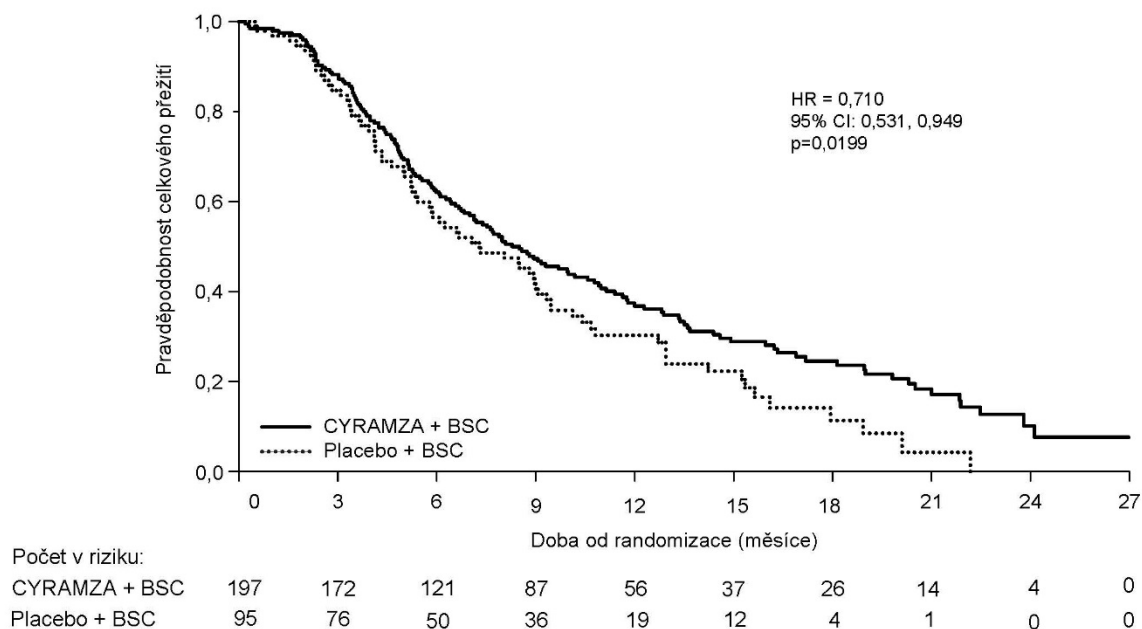
Ve studii REACH-2 byly mezi rameny studie základní demografické hodnoty pacientů a charakteristiky onemocnění obecně vyvážené, s výjimkou hodnot AFP, které byly nižší v rameni s placebem. U pacientů léčených přípravkem Cyramza došlo ve srovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení OS (tabulka 14). Hlavní výsledek účinnosti ve studii REACH-2 byl podpořen statisticky významným zlepšením přežití bez progresu u pacientů léčených přípravkem Cyramza ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Relativní léčebný účinek přípravku Cyramza (hodnocený HR) ve srovnání s placebem byl obecně konzistentní napříč podskupinami, včetně věku, rasy, etiologie onemocnění a důvodu přerušení léčby sorafenibem (progresivní onemocnění vs. intolerance). Relevantní asociace expozice a účinnosti byla pozorována u ramucirumabu ve studii REACH-2 (viz bod 5.2). Výsledky účinnosti ve studii REACH-2 jsou uvedeny v tabulce 14 a na obrázku 9.

Tabulka 14: Souhrn údajů o účinnosti ve studii REACH-2 – populace s léčebným záměrem (ITT)

	Cyramza n=197	Placebo n=95
Celkové přežití, měsíce		
Medián (95 % CI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Poměr rizik (95 % CI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	0,0199	
Přežití bez progresu, měsíce		
Medián (95 % CI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Poměr rizik (95 % CI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Stratifikovaná hodnota <i>p</i> dle log-rank testu	$< 0,0001$	
Výskyt objektivní odpovědi (CR + PR)		
ORR % (95 % CI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
Hodnota <i>p</i>	0,1697	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, CR = kompletní odpověď, ORR = výskyt objektivní odpovědi a PR = částečná odpověď

Obrázek 9: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití u kombinace Cyramza versus placebo ve studii REACH-2



Pacienti s výkonnostním stavem (PS) dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS ≥ 2
Pacienti se skóre ECOG ≥ 2 byli z pivotních studií vyloučeni u všech indikací, proto není bezpečnost a účinnost přípravku Cyramza u této populace pacientů známa.

Imunogenita

U pacientů ve dvou studiích 3. fáze, RAINBOW a REGARD, byla ve více časových okamžicích hodnocena přítomnost protilátek proti léku (ADA). Byly testovány vzorky od 956 pacientů: 527 pacientů léčených ramucirumabem a 429 pacientů s kontrolní léčbou. ADA se vytvořily u jedenácti (2,2 %) pacientů léčených ramucirumabem a u dvou (0,5 %) pacientů s kontrolní léčbou. U žádného pacienta s ADA nedošlo k IRR. Žádný pacient neměl neutralizační protilátky proti ramucirumabu. Pro zhodnocení vlivu ADA na účinnost a bezpečnost ramucirumabu není dostatek údajů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cyramza u všech podskupin pediatrické populace s adenokarcinomem žaludku, adenokarcinomem kolon a rekta, karcinomem plic a karcinomem jater (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Bezpečnost a farmakokinetika (PK) ramucirumabu v monoterapii byla u pediatrických a mladých dospělých pacientů ve věku od 1 do 21 let hodnocena v multicentrické, otevřené studii I4T MC JVDA fáze 1 pro stanovení doporučené dávky pro fázi 2 (recommended phase 2 dose, RP2D). Studie se skládala ze 2 částí. V části A byl ramucirumab podáván v dávce 8 mg/kg nebo 12 mg/kg intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny 23 pacientům s rekurentními nebo refrakterními non-CNS nádory. Maximální tolerované dávky nebylo dosaženo. Bylo stanoveno, že RP2D je při podávání každé 2 týdny 12 mg/kg. V části B byl ramucirumab podáván v RP2D 6 pacientům s relabujícími nebo refrakterními nádory CNS pro hodnocení snášenlivosti v této populaci. V části A, ani v části B nebyly pozorovány žádné odpovědi na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při režimu dávkování 8 mg/kg každé 2 týdny byl v séru pacientů s pokročilým karcinomem žaludku před podáním čtvrté, resp. sedmé dávky ramucirumabu v monoterapii geometrický medián C_{\min} u ramucirumabu 49,5 µg/ml (rozmezí 6,3–228 µg/ml), resp. 74,4 µg/ml (rozmezí 13,8–234 µg/ml). V séru pacientů s HCC byl geometrický medián C_{\min} u ramucirumabu před podáním druhé, čtvrté a sedmé dávky ramucirumabu 23,5 µg/ml (rozmezí 2,9–76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (rozmezí 4,2–137 µg/ml), resp. 60,2 µg/ml (rozmezí 18,3–123 µg/ml).

Po dávkovacím režimu 8 mg/kg ramucirumabu každé 2 týdny v kombinaci s FOLFIRI byly v séru u pacientů s mCRC před podáním třetí a páté dávky geometrické průměry ramucirumabu C_{\min} 46,3 µg/ml (rozsah 7,7–119 µg/ml) a 65,1 µg/ml (rozsah 14,5–205 µg/ml).

Při režimu dávkování ramucirumabu 10 mg/kg každé 3 týdny byl v séru pacientů s NSCLC před podáním třetí, resp. páté dávky ramucirumabu v kombinaci s docetaxelem geometrický medián C_{\min} u ramucirumabu 28,3 µg/ml (rozmezí 2,5–108 µg/ml), resp. 38,4 µg/ml (rozmezí 3,1–128 µg/ml).

Po dávkovacím režimu 10 mg/kg ramucirumabu každé 2 týdny byl v séru pacientů s NSCLC před podáním čtvrté a sedmé dávky ramucirumabu v kombinaci s erlotinibem geometrický medián C_{\min} u ramucirumabu 68,5 µg/ml (rozmezí 20,3–142 µg/ml), resp. 85,7 µg/ml (rozmezí 36,0–197 µg/ml).

Absorpce

Cyramza se podává v intravenózní infuzi. Nebyly provedeny žádné studie s jinou cestou podání.

Distribuce

Podle populačního farmakokinetického přístupu (PopPK) byl průměrný (% variační koeficient [CV%]) distribuční objem ramucirumabu v ustáleném stavu 5,4 l (15 %).

Biotransformace

Metabolismus ramucirumabu nebyl hodnocen. Protilátky se odbourávají převážně katabolicky.

Vylučování

Podle PopPK byla průměrná (CV%) clearance ramucirumabu 0,015 l/hod (30 %) a průměrný poločas byl 14 dní (20 %).

Závislost času a dávky

Ve farmakokinetice ramucirumabu nebyla jasná odchylka od proporcionality dávky od 6 mg/kg po 20 mg/kg. U ramucirumabu byl při podávání každé 2 týdny pozorován akumulací koeficient 1,5. Na základě simulací využívajících model PopPK by mělo být ustáleného stavu dosaženo do šesté dávky.

Starší populace

Na základě PopPK nebyl rozdíl v expozici ramucirumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s pacienty ve věku <65 let.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku ramucirumabu. Podle PopPK byla expozice ramucirumabu u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] ≥ 60 až <90 ml/min), středním stupněm poruchy funkce ledvin (CrCl ≥ 30 až <60 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 15 až 29 ml/min) podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin (CrCl ≥ 90 ml/min).

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily vliv poruchy jaterních funkcí na farmakokinetiku ramucirumabu. Podle PopPK byla expozice ramucirumabu u pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí (celkový bilirubin 1,0–1,5 násobek horní hranice normálu (ULN) a jakákoli hladina AST nebo celkový bilirubin $\leq 1,0$ ULN a AST $> ULN$) nebo středním stupněm poruchy funkce

jater (celkový bilirubin > 1,5-3,0 ULN a jakákoli hladina AST) podobná jako u pacientů s normální funkcí jater (celkový bilirubin a AST ≤ ULN). Ramucirumab nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou jaterních funkcí (celkový bilirubin > 3,0 násobek ULN a jakákoliv hodnota AST).

Pediatrická populace

Expozice ramucirumabu u pediatrických a mladých dospělých pacientů (děti > 12 měsíců a < 21 let) s refrakterními solidními tumory, včetně tumorů CNS po jednorázové dávce nebo opakovaných dávkách 8 mg/kg nebo 12 mg/kg, byla podobná expozici dosažené u dospělých pacientů. Expozice ramucirumabu po dávce 12 mg/kg byla také podobná napříč věkovým rozmezím > 12 měsíců až < 21 let.

Další zvláštní populace

Podle PopPK bylo zjištěno, že dostupnost ramucirumabu v organismu není ovlivňována následujícími nezávislými proměnnými veličinami: věkem, pohlavím, rasou, hladinou albuminu. Tyto a další zkoumané faktory měly <20% účinek na dostupnost ramucirumabu. Tělesná hmotnost je považována za významnou kovariátu farmakokinetiky ramucirumabu, podporující dávkování na základě tělesné hmotnosti.

Vztah mezi expozicí a odpovědí:

Účinnost

Analýzy expozice-odpověď ukázaly, že účinnost v pivotních studiích korelovala s expozicí ramucirumabu. Účinnost měřená podle zlepšení OS souvisela se zvyšující se expozicí ramucirumabu v rozmezí dosaženém při podávání ramucirumabu 8 mg/kg každé 2 týdny a ramucirumabu 10 mg/kg podaného každé 3 týdny. Zlepšení PFS bylo také spojeno se zvýšením expozice ramucirumabu u pokročilého karcinomu žaludku, NSCLC s progresí onemocnění po chemoterapii založené na platině a mCRC.

Ve studii REACH-2 pro HCC byla pozorována relevantní asociace expozice a účinnosti pro ramucirumab, která ukázala, že ve srovnání s placebem došlo ke zlepšení OS pouze u pacientů s vyšší než mediánovou expozicí ramucirumabu ve srovnání s placebem, a tyto vztahy expozice a účinnosti přetrvaly i po pokusech o adjustování na jiné prognostické faktory. Účinek léčby na PFS byl pozorován u všech expozičních úrovní při podávání 8 mg/kg ramucirumabu každé 2 týdny. Ve studii RELAY pro NSCLC nebyl pozorován žádný takový vztah při podávání ramucirumabu 10 mg/kg plus erlotinibu každé 2 týdny.

Bezpečnost

Ve studii RAINBOW byla s vyšší expozicí ramucirumabu zvýšena incidence hypertenze, neutropenie a leukopenie ≥3. stupně.

Ve studii RAISE se s vyšší s expozicí ramucirumabu zvýšila incidence neutropenie stupně ≥3.

Ve studii RELAY nebyl zjištěn žádný vztah expozice a bezpečnosti pro vybrané bezpečnostní cílové parametry, zahrnující hypertenzi stupně ≥3, průjem, proteinurii a akneiformní dermatitidu.

Ve studii REVEL se s vyšší expozicí ramucirumabu zvýšila incidence febrilní neutropenie a hypertenze ≥3. stupně.

Ve sdružených údajích ze studií REACH-2 a REACH (pacienti s alfa fetoproteinem ≥400 ng/ml) se incidence hypertenze stupně ≥3 při vyšší expozicí ramucirumabu zvýšila.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie se zvířaty, které by hodnotily kancerogenní nebo genotoxický potenciál ramucirumabu.

Cílovými orgány identifikovanými ve studiích toxicity s opakovanými dávkami u makaků jávských byly ledviny (glomerulonefritida), kost (ztluštění a abnormální endochondrální osifikace epifyzeální růstové ploténky) samičí reprodukční orgány (snížená hmotnost ovarií a dělohy). V několika orgánech byl zjištěn minimální stupeň zánětu a/nebo infiltrace mononukleáry.

Studie reprodukční toxicity s ramucirumabem nebyly provedeny, nicméně podle zvířecích modelů existuje souvislost mezi angiogenezí, VEGF a VEGF receptorem 2 a kritickými aspekty reprodukce u samic, embryofetálním vývojem a postnatálním vývojem. Vzhledem k mechanismu účinku ramucirumabu je pravděpodobné, že u zvířat bude ramucirumab inhibovat angiogenezi, což povede k nežádoucím účinkům na fertilitu (ovulaci), vývoj placenty, vývoj plodu a postnatální vývoj.

Jediná dávka ramucirumabu nenarušila hojení rány u opic při použití modelu s incizí v celé tloušťce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Chlorid sodný
Glycin (E 640)
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Cyramza se nemá podávat ani míchat s roztoky glukózy.

Tento léčivý přípravek se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky, kromě přípravků uvedených v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lavička

3 roky.

Po naředění

Při přípravě podle pokynů neobsahuje roztok přípravku Cyramza žádné antimikrobiální konzervační látky.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku Cyramza v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) při použití byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo na dobu 4 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud naředění nebylo provedeno v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovou folií a polypropylenovým uzávěrem.

50 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovou folií a polypropylenovým uzávěrem.

Balení 1 injekční lahvička 10 ml.

Balení 2 injekční lahvičky 10 ml.

Balení 1 injekční lahvička 50 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičku neprotřepávejte.

Přípravte infuzní roztok za použití aseptické metody, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Každá injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití. Před naředěním prohlédněte obsah injekčních lahviček, zda neobsahují částice nebo zbarvení (koncentrát pro infuzní roztok má být čirý až mírně opalizující a bezbarvý až lehce nažloutlý bez viditelných částic). Pokud zjistíte přítomnost částic nebo zbarvení, injekční lahvičku zlikvidujte.

Vypočítejte dávku a objem ramucirumabu potřebné k přípravě infuzního roztoku. Injekční lahvičky obsahují buď 100 mg nebo 500 mg ramucirumabu v roztoku 10 mg/ml. Jako ředící roztok použijte výhradně injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

V případě použití předplněných balení k intravenózní infuzi

Na základě vypočítaného objemu ramucirumabu odeberte odpovídající objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) z předplněného 250ml balení pro intravenózní aplikaci. Asepticky přeneste vypočítaný objem ramucirumabu do balení pro intravenózní aplikaci. Konečný celkový objem v balení by měl být 250 ml. Obal je třeba jemně převrátit, aby se obsah dostatečně promíchal. Injekční roztok nezmrazujte ani neprotřepávejte. Neřed'te jinými roztoky ani nepodávejte spolu s infuzí s jinými elektrolyty nebo léčivými přípravky.

V případě použití prázdných obalů k intravenózní infuzi

Asepticky přeneste vypočítaný objem ramucirumabu do prázdného obalu pro intravenózní infuzi. Přidejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do obalu, aby byl konečný objem 250 ml. Obal je třeba jemně převrátit, aby se obsah dostatečně promíchal. Injekční roztok nezmrazujte ani neprotřepávejte. Neřed'te s jinými roztoky ani nepodávejte spolu s infuzí s jinými elektrolyty nebo léčivými přípravky.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice. Pokud zjistíte přítomnost částic, infuzní roztok zlikvidujte.

Zlikvidujte veškerý zbývající objem ramucirumabu, který zůstane v injekční lahvičce, protože přípravek neobsahuje antimikrobiální konzervační látky.

Podějte pomocí infuzní pumpy. K infuzi je nutné použít samostatnou infuzní linku s 0,22 mikronovým filtrem šetrným vůči proteinům a na konci infuze je nutné linku vypláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/957/001-003

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 19. prosince 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 26. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA – injekční lahvička 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyramza 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
ramucirumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml koncentrátu obsahuje ramucirumabum 10 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, chlorid sodný, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/10 ml
1 injekční lahvička
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění.
Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/957/001 – 1 injekční lahvička 10 ml

EU/1/14/957/002 – 2 injekční lahvičky 10 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

štítek – injekční lahvička 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cyramza 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
ramucirumabum
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA – injekční lahvička 50 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyramza 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
ramucirumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml koncentrátu obsahuje ramucirumabum 10 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, chlorid sodný, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

500 mg/50 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění.
Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/957/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek – injekční lahvička 50 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Cyramza 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
ramucirumabum
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/50ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Cyramza 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok ramucirumabum

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než je Vám tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Viz kapitola 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cyramza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cyramza podán
3. Jak Vám bude přípravek Cyramza podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cyramza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cyramza a k čemu se používá

Přípravek Cyramza je protinádorový přípravek, který obsahuje jako účinnou látku ramucirumab, což je monoklonální protilátka. Je to speciální bílkovina, která rozpoznává a váže se na jinou bílkovinu v cévách nazývanou VEGF receptor 2. Tento receptor je nutný pro růst nových cév. Také nádor potřebuje nové cévy, aby mohl růst. Navázáním na VEGF receptor 2 a jeho zablokováním tento lék narušuje krevní zásobení nádorových buněk.

Přípravek Cyramza se podává v kombinaci s paklitaxelem, jiným protinádorovým lékem, k léčbě pokročilé rakoviny žaludku (nebo rakoviny oblasti přechodu jícnu do žaludku) u dospělých, u nichž došlo ke zhoršení choroby po předchozí protinádorové léčbě.

Přípravek Cyramza se používá samostatně k léčbě pokročilé rakoviny žaludku (nebo rakoviny oblasti přechodu jícnu do žaludku) u dospělých, u nichž došlo ke zhoršení choroby po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo fluoropyrimidin a pro které není léčba v kombinaci s paklitaxelem vhodná.

Cyramza se používá k léčbě pokročilé rakoviny tračnicku a konečníku (části tlustého střeva) u dospělých. Podává se s jinými přípravky nazývanými „chemoterapie FOLFIRI“, kam patří „fluoruracil“, „kyselina folinová“ a „irinotekan“.

Přípravek Cyramza se podává v kombinaci s erlotinibem, jiným protinádorovým lékem, jako první léčba pokročilé nemalobuněčné rakoviny plic u dospělých, v případě že mají rakovinné buňky specifické změny (mutace) genu receptoru pro epidermální růstový faktor.

Přípravek Cyramza se podává v kombinaci s docetaxelem, jiným protinádorovým lékem, k léčbě pokročilé rakoviny plic u dospělých, u nichž došlo ke zhoršení choroby po předchozí protinádorové léčbě.

Přípravek Cyramza se používá k léčbě rakoviny jater, která je pokročilá nebo nemůže být řešena chirurgickým zákrokem, u dospělých, kteří byli dříve léčeni jiným léčivým přípravkem k léčbě rakoviny (sorafenibem), a kteří mají zvýšenou hladinu určité bílkoviny v krvi (alfa-fetoproteinu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cyramza podán

Přípravek Cyramza nesmíte dostat

- jestliže jste alergický(á) na ramucirumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže u Vás bylo rentgenovým vyšetřením zjištěno, že rakovina plic obsahuje dutinu nebo se rakovina plic nachází v blízkosti velkých cév.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Cyramza informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud:

- máte jakýkoliv stav, který zvyšuje riziko krvácení. Rovněž řekněte lékaři, pokud užíváte léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, nebo které ovlivňují srážení krve. V takovém případě vám bude lékař pravidelně provádět krevní vyšetření a sledovat tak riziko krvácení.
- máte rakovinu jater a měl(a) jste v minulosti krvácení ze zvětšených žil v jícnu nebo máte vysoký krevní tlak ve vrátnicové žíle, která odvádí krev ze střeva a sleziny do jater.
- máte rakovinu plic a měl(a) jste nedávné krvácení z plic (vykašlávání jasně červené krve) nebo pokud pravidelně užíváte nesteroidní protizánětlivé léky, nebo léky ovlivňující srážlivost krve.
- máte vysoký krevní tlak. Cyramza může zvyšovat výskyt vysokého krevního tlaku. Lékař se ujistí, že pokud již máte krevní tlak zvýšený, je před zahájením podávání přípravku Cyramza kompenzován. Lékař bude váš krevní tlak během léčby přípravkem Cyramza sledovat a podle potřeby upraví podávání léčivého přípravku ke snížení krevního tlaku. Je možné, že bude nutné léčbu přípravkem Cyramza dočasně přerušit, dokud nebude váš krevní tlak kompenzován léčivými přípravky, nebo léčbu trvale ukončit, pokud nebude možné krevní tlak odpovídajícím způsobem kompenzovat.
- pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.
- je u vás plánována operace, pokud jste nedávno prodělal(a) operaci nebo pokud se vám špatně hojí rána po operaci. Cyramza může zvýšit riziko problémů s hojením ran. Neměl(a) byste užívat přípravek Cyramza nejméně 4 týdny před plánovanou operací a lékař následně rozhodne, kdy léčbu znovu zahájít. Pokud se vám během léčby špatně hojí rána, bude léčba přípravkem Cyramza přerušena, dokud se rána zcela nezhojí.
- máte závažné onemocnění jater („cirhózu“) a související stavy, např. nadměrné hromadění tekutiny v břiše („ascites“). Lékař s vámi probere, zda možný přínos léčby podle jeho úsudku převáží možná rizika vyplývající z léčby. Pokud máte rakovinu jater, váš lékař bude sledovat, zda se u vás neobjeví známky a příznaky zmatenosti a/nebo dezorientace, spojené s chronickými problémy jater, a pokud se u vás objeví tyto známky a příznaky, ukončí léčbu přípravkem Cyramza.
- máte závažné problémy s ledvinami. K dispozici jsou pouze omezené údaje o užívání přípravku Cyramza u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Ihned lékaři nebo zdravotní sestře sdělte, pokud se **během léčby** přípravkem Cyramza nebo **kdykoli po léčbě** objeví některý z následujících stavů (i když si tím nebudete zcela jistý/á):

- **ucpání tepen krevní sraženinou** („arteriální tromboembolické příhody“):
Cyramza může vyvolat tvorbu krevních sraženin v tepnách. Krevní sraženiny v tepně mohou vyvolat závažné stavy včetně srdečního záchvatu nebo cévní mozkové příhody. Mezi možné příznaky srdečního záchvatu patří bolest na hrudi nebo pocit tíže na hrudi. Mezi možné příznaky cévní mozkové příhody patří náhlá ztráta citlivosti nebo slabost v paži, dolní končetině a na obličej, pocit zmatenosti, obtíže s mluvením nebo porozuměním ostatním, náhlé problémy s

chůzí nebo ztráta rovnováhy nebo koordinace nebo náhlá závrať. Pokud se vám v tepnách vytvoří krevní sraženiny, bude přípravek Cyramza trvale vysazen.

- **protržení stěny střeva** („gastrointestinální perforace“): Cyramza může zvýšit riziko protržení střevní stěny. Mezi příznaky patří silná bolest břicha, nevolnost (zvracení), horečka nebo zimnice; Pokud u vás dojde k protržení střevní stěny, bude přípravek Cyramza trvale vysazen.
- **závažné krvácení**: Cyramza může zvýšit riziko závažného krvácení. Mezi možné příznaky patří: extrémní únava, slabost, závratě nebo změna barvy stolice. Pokud u vás dojde k závažnému krvácení, bude přípravek Cyramza trvale vysazen.
- **reakce související s podáním infuze**: Vzhledem k tomu, že se Cyramza podává po kapkách v nitrožilní infuzi, může během léčby dojít k reakcím souvisejícím s podáním infuze (viz bod 3). Během infuze u vás bude lékař nebo zdravotní sestra nežádoucí účinky kontrolovat. Mezi možné příznaky patří: zvýšené svalové napětí, bolest zad, bolest na hrudi a/nebo svírání na hrudi, zimnice, návaly, obtížné dýchání, sípání a brnění nebo necitlivost v rukou a nohou. V závažných případech mohou příznaky zahrnovat dušnost vyvolanou zúžením dýchacích cest, rychlejší tlukot srdce a pocit na omdlení. Pokud u vás dojde k závažné reakci související s infuzí, bude přípravek Cyramza trvale vysazen.
- **vzácný, ale závažný stav mozku**, který se nazývá „syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie“. Cyramza může zvyšovat riziko rozvoje tohoto mozkového stavu. Příznaky mohou zahrnovat záchvaty, bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, ztrátu zraku nebo snížený stav vědomí, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj. Pokud se u Vás tento stav vyvine, bude přípravek Cyramza vysazen.
- **srdeční selhání**: Cyramza, pokud je podávána v kombinaci s chemoterapií nebo s erlotinibem, může zvýšit riziko srdečního selhání. Příznaky mohou zahrnovat slabost a únavu, otoky a hromadění tekutiny v plicích, což může způsobit dušnost. Vaše příznaky budou vyhodnoceny a může být zváženo přerušení léčby přípravkem Cyramza.
- **vytvoření abnormálních trubicovitých spojů nebo průchodů uvnitř těla** („píštěl“): Přípravek Cyramza může zvyšovat riziko vytvoření abnormálních spojů nebo průchodů uvnitř těla mezi vnitřními orgány a kůží nebo jinými tkáněmi. Pokud se vám vytvoří píštěl, bude přípravek Cyramza trvale vysazen.
- **abnormální test moči** („proteinurie“): Přípravek Cyramza může zvyšovat riziko rozvoje nebo zhoršení abnormálních hladin proteinu (bílkoviny) v moči. Léčbu přípravkem Cyramza může být zapotřebí dočasně zastavit, dokud se hladiny bílkovin v moči nesníží a léčba je potom znovu zahájena nižšími dávkami, nebo je léčba zastavena trvale, pokud se hladiny bílkovin dostatečně nesníží.
- **zánět úst** („stomatitida“): Podávání přípravku Cyramza v kombinaci s chemoterapií může zvyšovat riziko rozvoje zánětu úst. Příznaky mohou zahrnovat pálení v ústech, vznik vředů, puchýřů nebo otoků. Váš lékař vám může předepsat léčbu, která vám s těmito příznaky pomůže.
- **horečka nebo infekce**: V průběhu léčby se u Vás může vyvinout teplota 38 °C nebo vyšší (protože můžete mít méně bílých krvinek než normálně, což je velmi časté). Příznaky mohou zahrnovat pocení nebo další známky infekce, jako je bolest hlavy, bolest končetin nebo snížená chuť k jídlu. Infekce (sepsa) může být závažná a může vést k úmrtí.
- **starší lidé s rakovinou plic**: Váš lékař pečlivě zváží léčbu, která je pro Vás nejvhodnější.

Děti a dospívající

Přípravek Cyramza se nemá podávat pacientům do 18 let věku, protože neexistují žádné informace o tom, jak u této věkové skupiny působí.

Další léčivé přípravky a Cyramza

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem i léky, které lze získat bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky.

Těhotenství, kojení a plodnost

Před zahájením léčby musíte informovat svého lékaře, pokud jste těhotná nebo kojíte, myslíte si, že byste mohla být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Během užívání léčivého přípravku a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Cyramza byste neměla otěhotnět. Promluvte si s lékařem o tom, jaká antikoncepce je pro vás nejvhodnější.

Vzhledem k tomu že Cyramza brání vytváření nových krevních cév, může snižovat pravděpodobnost toho, že otěhotníte nebo že těhotenství udržíte. Rovněž může poškodit vaše nenarozené dítě. Tento léčivý přípravek byste neměla užívat během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem Cyramza otěhotníte, lékař s vámi probere, zda je pro vás přínos léčby větší než možné riziko pro vaši osobu a vaše nenarozené dítě.

Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka a zda může ovlivnit kojené dítě. Při léčbě přípravkem Cyramza a alespoň 3 měsíce poté, co dostanete poslední dávku, byste proto své dítě neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Cyramza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u vás objeví příznaky, které narušují schopnost soustředění a reakce, neřid'te ani neobsluhujte stroje, dokud tento účinek neodezní.

Cyramza obsahuje sodík

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje přibližně 85 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá přibližně 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

3. Jak Vám bude přípravek Cyramza podáván

Tuto protinádorovou léčbu vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Dávkování a četnost podávání

Přesné množství přípravku Cyramza potřebné k léčbě vašeho onemocnění vypočítá lékař nebo nemocniční lékárník a závisí na vaší tělesné hmotnosti.

Doporučená dávka přípravku Cyramza k léčbě rakoviny žaludku, léčbě pokročilé rakoviny tračnicku a konečníku a léčbě rakoviny jater je 8 mg na kilogram vaší tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny.

Doporučená dávka přípravku Cyramza k léčbě rakoviny plic je 10 mg na kilogram vaší tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny, pokud je podáván v kombinaci s erlotinibem, nebo jednou za 3 týdny, pokud je podáván v kombinaci s docetaxelem.

Počet infuzí, které dostanete, bude záviset na tom, jak budete na léčbu reagovat. Lékař to s vámi probere.

Premedikace

Před podáním přípravku Cyramza můžete dostat jiný léčivý přípravek ke snížení rizika reakce související s podáním infuze. Pokud u vás během léčby přípravkem Cyramza dojde k reakci související s podáním infuze, dostanete před každou další infuzí premedikaci.

Úpravy dávkování

Během každé infuze u vás bude lékař nebo zdravotní sestra kontrolovat nežádoucí účinky.

Pokud se u vás během léčby objeví reakce související s podáním infuze, bude doba, po kterou budete dostávat infuzi, prodloužena po zbytek dané infuze i u všech dalších infuzí.

Během léčby vám bude pravidelně kontrolováno množství bílkoviny v moči. V závislosti na zjištěné hladině bílkovin může být přípravek Cyramza dočasně vysazen. Jakmile se hladina bílkovin v moči vrátí na určitou úroveň, je možné léčbu znovu zahájit nižší dávkou.

Způsob a cesta podání

Cyramza je koncentrát pro infuzní roztok (takzvaný „sterilní koncentrát“). Nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař před použitím obsah injekční lahvičky rozředí v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Tento léčivý přípravek se podává po kapkách v infuzi po dobu přibližně 60 minut.

Léčba přípravkem Cyramza bude dočasně vysazena v případě, že:

- se u vás objeví vysoký krevní tlak, dokud nebude kompenzován léčbou na snížení krevního tlaku,
- se u vás objeví problémy s hojením ran, dokud se rána nezhojí
- máte podstoupit plánovanou operaci, a to čtyři týdny před výkonem.

Léčba přípravkem Cyramza bude trvale ukončena v případě, že:

- se vám v tepnách vytvoří krevní sraženiny
- u vás dojde k protřžení střevní stěny
- u vás dojde k závažnému krvácení
- u vás dojde k závažné reakci související s podáním infuze
- se u vás objeví vysoký krevní tlak, který nelze kompenzovat léčbou
- budete vylučovat více než určité množství bílkovin do moči nebo pokud se u vás rozvine závažné onemocnění ledvin (nefrotický syndrom)
- pokud se vám vytvoří abnormálních spoje nebo průchody uvnitř těla mezi vnitřními orgány a kůží nebo jinými tkáněmi (píštěl)
- se u vás rozvine zmatenost a/nebo dezorientace spojená s chronickými problémy jater
- u vás dojde k poklesu funkce ledvin (při selhání jater)

Při podávání přípravku Cyramza v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem

Paklitaxel a docetaxel se rovněž podávají po kapkách do žíly (nitrožilní infuze) po dobu přibližně 60 minut. Pokud budete dostávat ve stejný den přípravek Cyramza v kombinaci buď s paklitaxelem nebo docetaxelem, dostanete přípravek Cyramza jako první.

Množství paklitaxelu nebo docetaxelu, které potřebujete, závisí na povrchu vašeho těla. Lékař nebo nemocniční lékárník spočítá váš tělesný povrch podle vaší výšky a tělesné hmotnosti a určí správnou dávku.

Doporučená dávka paklitaxelu je 80 mg na každý čtvereční metr (m²) vašeho tělesného povrchu jednou týdně po dobu 3 týdnů a poté následuje 1 týden bez léčby.

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg na každý čtvereční metr (m²) vašeho tělesného povrchu jednou každé 3 týdny. Jste-li původem z Východní Asie, může Vám být podána snížená počáteční dávka docetaxelu, a to 60 mg na každý m² vašeho tělesného povrchu jednou za 3 týdny.

Dříve než dostanete infuzi paklitaxelu, bude vám proveden rozbor krve ke kontrole, zda máte dostatek krvinek a zda vám dobře fungují játra.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci k paklitaxelu nebo docetaxelu.

Při léčbě přípravkem Cyramza v kombinaci s FOLFIRI

Chemoterapie FOLFIRI se podává nitrožilní infuzí po dokončení infuze přípravku Cyramza.

Prostudujte si příbalové informace k dalším lékům, ze kterých vaše léčba sestává, a ujistěte se, že jsou pro vás vhodné. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jestli existují nějaké důvody, kvůli kterým byste tyto léky neměl(a) používat.

Při léčbě přípravkem Cyramza v kombinaci s erlotinibem

Prostudujte si příbalovou informaci k erlotinibu, a ujistěte se, že je pro vás vhodný. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jestli existují nějaké důvody, kvůli kterým byste neměl(a) erlotinib používat.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned svého lékaře informujte, pokud u vás dojde k některému z následujících závažných nežádoucích účinků, které byly pozorovány během léčby přípravkem Cyramza (viz také **Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cyramza podán**):

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- **protržení stěvních stěn:** jde o protržení stěny žaludku, tenkého nebo tlustého střeva. Mezi příznaky patří velká bolest břicha, nevolnost (zvracení), horečka nebo zimnice;
- **závažné krvácení do střev:** možné příznaky zahrnují extrémní únavu, slabost, závratě nebo změny barvy stolice;
- **krvní sraženiny v tepnách:** krevní sraženiny v tepnách mohou vyvolat srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu. Mezi možné příznaky srdečního záchvatu patří bolest na hrudi nebo pocit tíže na hrudi. Mezi možné příznaky cévní mozkové příhody patří náhlá ztráta citlivosti nebo slabost v paži, dolní končetině a na obličeji, pocit zmatenosti, obtíže s mluvením nebo porozuměním ostatním, náhlé problémy s chůzí nebo ztráta rovnováhy nebo koordinace nebo náhlá závrať.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- **stav mozku** nazvaný syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: příznaky mohou zahrnovat záchvaty, bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, ztrátu zraku nebo snížený stav vědomí, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj.

Jestliže zaznamenáte některý z následujících dalších nežádoucích účinků, informujte svého lékaře:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit únavy nebo slabosti
- nízké počty bílých krvinek (může zvyšovat riziko infekce)
- infekce
- průjem
- ztráta vlasů
- krvácení z nosu
- zánět sliznice v ústech
- vysoký krevní tlak
- snížení počtu červených krvinek, kvůli kterému může zblednout kůže
- otoky rukou, nohou a dolních končetin z důvodu zadržování tekutiny
- nízký počet krevních destiček (krvinky, které napomáhají srážení krve)
- bolest břicha
- bílkovina v moči (abnormální výsledek testování moči)
- bolest hlavy
- zánět sliznic, například v zažívacím a dýchacím ústrojí

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- horečka doprovázená nízkým počtem bílých krvinek
- nízká hladina bílkoviny zvané albumin v krvi
- reakce spojené s podáním infúze
- vyrážka
- začervenání, otok, necitlivost/brnění nebo bolest a/nebo olupování kůže z rukou a/nebo nohou (nazývané syndrom ruka noha)
- chrapot
- krvácení do plic
- nízká hladina sodíku v krvi (hyponatremie), která může vést k únavě a zmatenosti nebo svalovým záškubům
- krvácení z dásní
- zmatenost a/nebo dezorientace u pacientů s chronickými problémy jater
- ucpaní střeva, možné příznaky zahrnují zácpu a bolest břicha
- nedostatečná činnost štítné žlázy, která může způsobit únavu nebo přírůstek tělesné hmotnosti (hypotyreóza)
- abnormální růst cév
- závažná infekce (sepe)
- nízká hladina draslíku v krvi (hypokalemie), která může vyvolat svalovou slabost, záškuby nebo poruchu srdečního rytmu

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- srdeční onemocnění, kdy srdeční sval nepumpuje krev tak, jak by měl, což způsobuje dušnost a otoky dolních končetin a chodidel

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- abnormální srážení krve v malých cévách

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).

Cyramza může vyvolat změny laboratorních testů. Z výše uvedených nežádoucích účinků se jedná o: nízký počet bílých krvinek, nízký počet krevních destiček, nízkou hladinu albuminu, draslíku nebo sodíku v krvi, přítomnost bílkoviny v moči.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cyramza uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte. Nepodávejte roztok, pokud si v něm všimnete jakýchkoliv částic nebo zbarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Cyramza obsahuje

- Léčivou látkou je ramucirumabum. Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje ramucirumabum 10 mg.
- Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg ramucirumabu.
- Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje 500 mg ramucirumabu.
- další složky jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, chlorid sodný, glycin (E 640), polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci (viz bod 2 „Cyramza obsahuje sodík”).

Jak přípravek Cyramza vypadá a co obsahuje toto balení

Koncentrát pro infuzní roztok (nebo sterilní koncentrát) je čirý až mírně opalizující a bezbarvý až lehce nažloutlý roztok ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou.

Cyramza je k dispozici v baleních:

- 1 injekční lahvička s 10 ml
- 2 injekční lahvičky s 10 ml
- 1 injekční lahvička s 50 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvičku neprotřepávejte.

Připravte infuzní roztok za použití aseptické metody, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Každá injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití. Před naředěním prohlédněte obsah injekčních lahviček, zda neobsahují částice nebo zbarvení (koncentrát pro infuzní roztok má být čirý až mírně opalizující a bezbarvý až lehce nažloutlý bez viditelných částic). Pokud zjistíte přítomnost částic nebo zbarvení, injekční lahvičku zlikvidujte.

Vypočítejte dávku a objem ramucirumabu potřebné k přípravě infuzního roztoku. Injekční lahvičky obsahují buď 100 mg nebo 500 mg ramucirumabu v roztoku 10 mg/ml. Jako ředící roztok použijte výhradně injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

V případě použití předplněných balení k intravenózní infuzi

Na základě vypočítaného objemu ramucirumabu odeberte odpovídající objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) z předplněného 250ml balení pro intravenózní aplikaci. Asepticky přeneste vypočítaný objem ramucirumabu do balení pro intravenózní aplikaci. Konečný celkový objem v balení by měl být 250 ml. Obal je třeba jemně převrátit, aby se obsah dostatečně promíchal. Injekční roztok NEZMRAZUJTE ani NEPROTŘEPÁVEJTE. NEŘEĎTE jinými roztoky ani nepodávejte spolu s infuzí s jinými elektrolyty nebo léčivými přípravky.

V případě použití prázdných obalů k intravenózní infuzi

Asepticky přeneste vypočítaný objem ramucirumabu do prázdného obalu pro intravenózní infuzi. Přidejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do obalu, aby byl konečný objem 250 ml. Obal je třeba jemně převrátit, aby se obsah dostatečně promíchal. Injekční roztok NEZMRAZUJTE ani NEPROTŘEPÁVEJTE. NEŘEĎTE s jinými roztoky ani nepodávejte spolu s infuzí s jinými elektrolyty nebo léčivými přípravky.

Po naředění a přípravě je nutné léčivý přípravek okamžitě použít. Pokud není ihned aplikován, za dobu uchovávání a podmínky před použitím je zodpovědný uživatel, přičemž doba uchovávání by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice. Pokud zjistíte přítomnost částic, infuzní roztok zlikvidujte.

Zlikvidujte veškerý zbývající objem ramucirumabu, který zůstane v injekční lahvičce, protože přípravek neobsahuje antimikrobiální konzervační látky.

Podejte pomocí infuzní pumpy. K infuzi je nutné použít samostatnou infuzní linku s 0,22 mikronovým filtrem šetrným vůči proteinům a na konci infuze je nutné linku vypláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.