

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cygamza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml του συμπυκνώματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg ραμουσιρουμάμπη.

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 500 mg ραμουσιρουμάμπη.

Η ραμουσιρουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που παράγεται σε κύτταρα επιμόνων (NS0) με τη χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει περίπου 17 mg νατρίου.

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει περίπου 85 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα με pH 6,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cygamza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Cygamza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη και ο συνδυασμός με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένος (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Cygamza, σε συνδυασμό με το σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη, φολικό οξύ και 5-φθοριουρακίλη) ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο του παχέος εντέρου (mCRC), οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με μεβεσισιζουμάμπη, οξαλιπλατίνη και μία φθοριοπυριμιδίνη.

Το Cyramza, σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρούς εξειδικευμένους στην ογκολογία.

Δοσολογία

Γαστρικός καρκίνος και αδenoκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ) (gastro-oesophageal junction, GEJ)

Το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης είναι 8 mg/kg κατά τις ημέρες 1 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, πριν από την έγχυση πακλιταξέλης. Η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών κατά τις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών. Πριν από κάθε έγχυση πακλιταξέλης, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρες αιμοδιάγραμμα και βιοχημικές εξετάσεις αίματος για την αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας τους. Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν από κάθε έγχυση πακλιταξέλης παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν από κάθε χορήγηση πακλιταξέλης

	Κριτήρια
Ουδετερόφιλα	Ημέρα 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Ημέρες 8 και 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Αιμοπετάλια	Ημέρα 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Ημέρες 8 και 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Χολερυθρίνη	$\leq 1,5$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN)
Ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) / Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT)	Χωρίς ηπατικές μεταστάσεις: ALT/AST ≤ 3 φορές της ULN Με ηπατικές μεταστάσεις: ALT/AST ≤ 5 φορές της ULN

Το Cyramza ως μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης ως μονοθεραπεία είναι 8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Ορθοκολικός καρκίνος του παχέος εντέρου

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης είναι 8mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI. Πριν τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο. Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI

	Κριτήρια
Ουδετερόφιλα	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Αιμοπετάλια	$\geq 100 \times 10^9/l$
Τοξικότητα γαστρεντερικού σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία	\leq Βαθμού 1 (σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ [NCI CTCAE])

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης είναι 10mg/kg την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών, χορηγούμενη πριν την έγχυση της ντοσεταξέλης. Η συνιστώμενη δόση της ντοσεταξέλης είναι 75mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών, την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Για ασθενείς από την Ανατολική Ασία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μειωμένης δόσης έναρξης της ντοσεταξέλης στα 60mg/m² την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Βλ. πληροφορίες συνταγογράφησης της ντοσεταξέλης για συγκεκριμένες δοσολογικές συμβουλές.

Διάρκεια της θεραπείας

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας έως την εξέλιξη νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Συνιστάται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης H1 (για παράδειγμα, διφαινυδραμίνη) πριν από την έγχυση της ραμουσιρουμάμπης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενη με την έγχυση, θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για όλες τις επακόλουθες εγχύσεις. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μία δεύτερη αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (infusion related reaction, IRR) Βαθμού 1 ή 2, θα πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη (ή αντίστοιχος παράγοντας). Στη συνέχεια, για τις επακόλουθες εγχύσεις, θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με τα ακόλουθα ή με αντίστοιχα φαρμακευτικά προϊόντα: έναν ενδοφλέβιο ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης H1 (για παράδειγμα, υδροχλωρική διφαινυδραμίνη), παρακεταμόλη και δεξαμεθαζόνη.

Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για την πακλιταξέλη, τα συστατικά του σχήματος FOLFIRI και τη ντοσεταξέλη, ανάλογα με την περίπτωση, σχετικά με απαιτήσεις προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής και άλλες πληροφορίες.

Δοσολογικές ρυθμίσεις για τη ραμουσιρουμάμπη

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ο ρυθμός έγχυσης της ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να μειώνεται κατά 50 % για ολόκληρη τη διάρκεια της έγχυσης και για όλες τις επακόλουθες εγχύσεις εάν ο ασθενής εμφανίσει αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση Βαθμού 1 ή 2. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπέρταση

Η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε χορήγηση ραμουσιρουμάμπης και να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση σοβαρής υπέρτασης, έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με ιατρική παρέμβαση. Εάν εμφανιστεί ιατρικά σημαντική υπέρταση που δεν

μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με ασφάλεια με αντιυπερτασική αγωγή, η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρωτεϊνουρία

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη. Εάν το λεύκωμα ούρων είναι $\geq 2+$ σε δοκιμασία με ταινία ανίχνευσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται συλλογή ούρων 24ώρου. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι ≥ 2 g/24ώρο. Όταν τα επίπεδα λευκώματος ούρων υποχωρήσουν σε < 2 g/24ώρο, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 3). Μία δεύτερη μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 3) συνιστάται εάν επανεμφανιστούν επίπεδα λευκώματος ούρων ≥ 2 g/24ώρο.

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι > 3 g/24ώρο ή σε περίπτωση εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου.

Πίνακας 3: Δοσολογικές μειώσεις της ραμουσιρουμάμπης σε περίπτωση πρωτεϊνουρίας

Αρχική δόση ραμουσιρουμάμπης:	Πρώτη δοσολογική μείωση σε:	Δεύτερη δοσολογική μείωση σε:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή καθυστερημένη επούλωση χειρουργικού τραύματος

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Εάν υπάρχουν επιπλοκές ως προς την επούλωση του τραύματος, η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, έως ότου το τραύμα επουλωθεί πλήρως (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση εμφάνισης:

Σοβαρών αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαστρεντερικών διατρήσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρής αιμορραγίας: αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με τα κριτήρια NCI CTCAE (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτόματης ανάπτυξης συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογικές ρυθμίσεις της πακλιταξέλης

Μειώσεις της δόσης της πακλιταξέλης μπορούν να εφαρμόζονται με βάση το βαθμό τοξικότητας που εμφανίζει ο ασθενής. Για αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 4 ή σχετιζόμενη με την πακλιταξέλη μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 3 σύμφωνα με τα κριτήρια NCI CTCAE, συνιστάται μείωση της δόσης της πακλιταξέλης κατά 10 mg/m² για όλους τους επακόλουθους κύκλους. Μία δεύτερη μείωση κατά 10 mg/m² συνιστάται εάν αυτές οι τοξικότητες επιμείνουν ή επανεμφανιστούν.

Δοσολογικές ρυθμίσεις του σχήματος FOLFIRI

Μειώσεις της δόσης για μεμονωμένα συστατικά του σχήματος FOLFIRI μπορούν να εφαρμοστούν για συγκεκριμένες τοξικότητες. Ρυθμίσεις στη δόση κάθε συστατικού του σχήματος FOLFIRI θα πρέπει να γίνονται ανεξάρτητα και παρέχονται στον Πίνακα 4. Ο Πίνακας 5 παρέχει πληροφορίες σχετικά με καθυστερήσεις ή μειώσεις της δόσης των συστατικών του σχήματος FOLFIRI, στον επόμενο κύκλο και βάσει του μέγιστου βαθμού συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 4: Δοσολογικές μειώσεις του σχήματος FOLFIRI

Συστατικό FOLFIRI ^a	Δοσολογικό επίπεδο			
	Αρχική δόση	-1	-2	-3
Ιρινοτεκάνη	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU έγχυση	2.400 mg/m ² σε διάστημα 46-48 ωρών	2.000 mg/m ² σε διάστημα 46-48 ωρών	1.600 mg/m ² σε διάστημα 46-48 ωρών	1.200 mg/m ² σε διάστημα 46-48 ωρών

^a 5-FU = 5-φθοριουρακίλη.

Πίνακας 5: Δοσολογικές ρυθμίσεις των συστατικών του σχήματος FOLFIRI λόγω συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός κατά NCI CTCAE	Δοσολογικές ρυθμίσεις την ημέρα 1 του κύκλου που ακολουθεί την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών	
Διάρροια	2	Εάν η διάρροια υποχωρεί σε Βαθμού ≤1, μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU. Για υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 διάρροια, μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.	
	3	Εάν η διάρροια υποχωρεί σε Βαθμού ≤1, μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.	
	4	Εάν η διάρροια υποχωρεί σε Βαθμού ≤1, μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU και την ιρινοτεκάνη. Εάν η διάρροια Βαθμού 4 δεν υποχωρεί σε Βαθμού ≤1, αναστείλετε τη χορήγηση 5-FU και ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού ≤1.	
Ουδετεροπενία ή Θρομβοκυτταροπενία		<u>Πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2</u>	<u>Δεν πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2</u>
	2	Καμία δοσολογική ρύθμιση.	Μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.
	3	Μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.	Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU και ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού ≤1. Κατόπιν μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.

	4	Μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.	Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU και ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού ≤ 1 . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.
Στοματίτιδα/Βλεννογονιδίτιδα	2	Εάν η στοματίτιδα/βλεννογονιδίτιδα υποχωρεί σε Βαθμού ≤ 1 , μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU. Για υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 στοματίτιδα, μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU.	
	3	Εάν η στοματίτιδα/βλεννογονιδίτιδα υποχωρεί σε Βαθμού ≤ 1 , μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU. Εάν η στοματίτιδα/βλεννογονιδίτιδα Βαθμού 3 δεν υποχωρεί σε Βαθμού ≤ 1 , καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού ≤ 1 . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU.	
	4	Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού ≤ 1 . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU.	
Εμπύρετη ουδετεροπενία		<u>Πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2 και ο πυρετός υποχωρεί</u>	<u>Δεν πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2 και ο πυρετός υποχωρεί</u>
		Μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU και την ιρινοτεκάνη	Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU και ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού ≤ 1 . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU και την ιρινοτεκάνη. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης παράγοντα διέγερσης αποικιών πριν τον επόμενο κύκλο.

* Το διάστημα 28 ημερών ξεκινά από την ημέρα 1 του κύκλου που ακολουθεί την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Δοσολογικές ρυθμίσεις της ντοσεταξέλης

Μειώσεις στη δόση της ντοσεταξέλης μπορεί να εφαρμοστούν με βάση το βαθμό τοξικότητας που εμφανίζει ο ασθενής. Σε ασθενείς που εμφανίζουν εμπύρετη ουδετεροπενία, επίπεδα ουδετερόφιλων

<500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο της μίας εβδομάδας, σοβαρές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις, ή άλλες Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογικές τοξικότητες, κατά τη διάρκεια θεραπείας με ντοσεταξέλη, θα πρέπει να αναστέλλεται η αγωγή έως ότου αντιμετωπιστεί η τοξικότητα. Συστήνεται η μείωση της δόσης της ντοσεταξέλης κατά 10mg/m² για όλους τους επόμενους κύκλους. Μία δεύτερη μείωση των 15mg/m², συστήνεται εάν οι τοξικότητες επιμείνουν ή επανεμφανιστούν. Σε αυτή την περίπτωση, η αγωγή των ασθενών από την Ανατολική Ασία, με δόση έναρξης ντοσεταξέλης 60mg/m², θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. Δοσολογία).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις μελέτες έγκρισης, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με το Cygamza σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Τα κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν απαιτούνται δοσολογικές ρυθμίσεις σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με το Cygamza σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση ραμουσιρουμάμπης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cygamza σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας <18 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ραμουσιρουμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου ή του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, του ορθοκολικού αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου και του καρκίνου του πνεύμονα.

Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση το Cygamza χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση bolus ή push. Για την επίτευξη της απαιτούμενης διάρκειας έγχυσης των 60 λεπτών περίπου, θα πρέπει να αποφεύγεται η υπέρβαση του μέγιστου ρυθμού έγχυσης των 25 mg/λεπτό. Αντίθετα, θα πρέπει να αυξάνεται η διάρκεια της έγχυσης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης για την ενδεχόμενη εμφάνιση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4) και θα πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα κατάλληλου εξοπλισμού ανάνηψης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Για ασθενείς με NSCLC, η ραμουσιρουμάμπη αντενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει σπληναίωση όγκου ή διήθηση των μείζονων αγγείων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σοβαρά, ορισμένες φορές θανατηφόρα, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (Arterial Thromboembolic Events, ATE), συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της καρδιακής προσβολής, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της εγκεφαλικής ισχαιμίας, έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρό αρτηριακό θρομβοεμβολικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διατρήσεις

Η ραμουσιρουμάμπη είναι μία αντιαγγειογενετική θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών διατρήσεων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερική διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή αιμορραγία

Η ραμουσιρουμάμπη είναι μία αντιαγγειογενετική θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν Βαθμού 3 ή 4 αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.2). Τα αιμοδιαγράμματα και οι παράμετροι πήξης του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με παθήσεις που προδιαθέτουν την εμφάνιση αιμορραγίας, καθώς και σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά ή άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας.

Σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων επεισοδίων, αναφέρθηκε σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σε ασθενείς με mCRC που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI.

Πνευμονική αιμορραγία σε NSCLC

Ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής πνευμονικής αιμορραγίας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επιπλέον πνευμονική αιμορραγία Βαθμού 5, σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο υπό ραμουσιρουμάμπη, στη μελέτη REVEL. Ασθενείς με NSCLC και πρόσφατη πνευμονική αιμορραγία (> 2,5ml ή έντονα ερυθρό αίμα), καθώς και ασθενείς με ένδειξη σπληαίωσης όγκου, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο, ή ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη για διήθηση ή περιβολή των μείζονων αγγείων από τον όγκο, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς που λάμβαναν οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή και/ή ήταν σε χρόνια αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα ή αντι-αιμοπεταλιακούς παράγοντες εξαιρέθηκαν από την κλινική μελέτη REVEL για το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Επιτρεπόταν η χρήση ασπιρίνης σε δόσεις έως 325 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1)

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με ραμουσιρουμάμπη. Τα περισσότερα συμβάντα εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή μετά από την πρώτη ή τη δεύτερη έγχυση ραμουσιρουμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης για την εμφάνιση υπερευαισθησίας. Τα συμπτώματα περιλάμβαναν ρίγη/τρόμο, οσφυαλγία/σπασμούς, πόνο και/ή σφίξιμο στο στήθος, ρίγη, ερυθρότητα του προσώπου, δύσπνοια, συριγμό, υποξία και παραισθησία. Σε σοβαρά περιστατικά, τα συμπτώματα περιλάμβαναν βρογχόσπασμο, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και υπόταση. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Αυξημένη επίπτωση σοβαρής υπέρτασης αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση αντιμετωπίστηκε

με τη χρήση συνήθους αντιυπερτασικής αγωγής. Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση αποκλείστηκαν από τις μελέτες: η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε αυτούς τους ασθενείς παρά μόνο αφού τεθεί υπό έλεγχο η προϋπάρχουσα υπέρτασή τους. Η αρτηριακή πίεση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να παρακολουθείται. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση σοβαρής υπέρτασης έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με ιατρική παρέμβαση. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν η κλινικά σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με αντιυπερτασική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Καθυστερημένη επούλωση τραύματος

Η επίδραση της ραμουσιρουμάμπης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρά τραύματα ή τραύματα με καθυστερημένη επούλωση. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ζώα, η ραμουσιρουμάμπη δεν επηρέασε την επούλωση των τραυμάτων. Ωστόσο, καθώς η ραμουσιρουμάμπη είναι ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας και μπορεί δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την επούλωση τραυμάτων, η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Η απόφαση για την επανέναρξη της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη μετά από μία χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση σε σχέση με την επαρκή επούλωση του τραύματος.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει επιπλοκές ως προς την επούλωση του τραύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου το τραύμα επούλωθεί πλήρως (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση (κατηγορία Β ή Γ κατά Child-Pugh), κίρρωση με ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κλινικά σημαντικό ασκίτη λόγω κίρρωσης ή ηπατονεφρικό σύνδρομο. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας κρίνεται ότι υπερτερούν του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της ηπατικής ανεπάρκειας.

Συρίγγιο

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συριγγίου όταν λαμβάνουν θεραπεία με Cygamza. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν συρίγγιο (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρωτεϊνουρία

Αυξημένη επίπτωση πρωτεϊνουρίας αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, κατά τη θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη. Εάν το λεύκωμα ούρων είναι $\geq 2+$ σε δοκιμασία με ταινία ανίχνευσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται συλλογή ούρων 24ώρου. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι ≥ 2 g/24ώρο. Όταν τα επίπεδα λευκώματος ούρων υποχωρήσουν σε < 2 g/24ώρο, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με μειωμένη δόση. Μία δεύτερη μείωση της δόσης συνιστάται εάν επανεμφανιστούν επίπεδα λευκώματος ούρων ≥ 2 g/24ώρο. Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι > 3 g/24ώρο ή σε περίπτωση εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στοματίτιδα

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στοματίτιδας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία. Εάν εμφανιστεί στοματίτιδα συστήνεται η άμεση έναρξη συμπτωματικής αγωγής.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας είναι περιορισμένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 έως 29 ml/min) που λαμβάνουν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διατροφή με περιορισμένη περιεκτικότητα σε νάτριο

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει περίπου 17 mg νάτριο και κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει περίπου 85 mg νάτριο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται όψη σε ασθενείς που ακολουθούν διατροφή με περιορισμένη περιεκτικότητα σε νάτριο.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με NSCLC

Παρατηρήθηκε μία τάση λιγότερης αποτελεσματικότητας με την αύξηση της ηλικίας, σε ασθενείς που έλαβαν ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη για την αντιμετώπιση προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, συννοσηρότητες που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία, την κατάσταση απόδοσης και την ενδεχόμενη ανεκτικότητα στη χημειοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται εκτενώς υπόψη πριν την έναρξη της αγωγής σε ηλικιωμένους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ραμουσιρουμάμπης και της πακλιταξέλης. Η φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγησή της με τη ραμουσιρουμάμπη και η φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγησή της με την πακλιταξέλη. Η φαρμακοκινητική της ιρινοτεκάνης και του ενεργού μεταβολίτη της SN-38, δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγηση με ραμουσιρουμάμπη. Η φαρμακοκινητική της ντοσεταξέλης δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγηση με ραμουσιρουμάμπη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφύγουν μία εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza και θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για την εγκυμοσύνη και το έμβρυο. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 3 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ραμουσιρουμάμπης σε εγκύους. Οι μελέτες σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε ζώα είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς η αγγειογένεση είναι ζωτικής σημασίας για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη του εμβρύου, η αναστολή της αγγειογένεσης μετά από τη χορήγηση ραμουσιρουμάμπης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, καθώς και στο έμβρυο. Το Cyramza θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη, θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, καθώς και σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Το Cyramza δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραμουσιρουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση στο μητρικό γάλα και η απορρόφηση από το στόμα αναμένεται να είναι χαμηλές. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ραμουσιρουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η γυναικεία γονιμότητα είναι πιθανόν να επηρεαστεί αρνητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη με βάση τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Cygamza δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, συνιστάται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανές έως την υποχώρηση της επίδρασης του φαρμάκου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία) ήταν:

Γαστρεντερική διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4)

Σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4)

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη είναι: ουδετεροπενία, κόπωση/εξασθένιση, λευκοπενία, ρινορραγία, διάρροια, και στοματίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο του παχέος εντέρου (mCRC) ή μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA, συχνότητα και βαθμό σοβαρότητας. Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Γαστρικός καρκίνος

Ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη

Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τα αποτελέσματα από τη μελέτη RAINBOW, μία μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στη μελέτη RAINBOW

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (N=327)		Εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (N=329)	
			Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (%)	Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνή	Ουδετεροπενία	54,4	40,7	31,0	18,8
	Πολύ συχνή	Λευκοπενία	33,9	17,4	21,0	6,7
	Πολύ συχνή	Θρομβοκυτταροπενία	13,1	1,5	6,1	1,8
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνή	Υπολευκωματιναιμία	11,0	1,2	4,9	0,9
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνή	Υπέρταση ^α	25,1	14,7	5,8	2,7
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνή	Ρινορραγία	30,6	0,0	7,0	0,0
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνή	Επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγίας ^β	10,1	3,7	6,1	1,5
	Πολύ συχνή	Στοματίτιδα	19,6	0,6	7,3	0,6
	Πολύ συχνή	Διάρροια	32,4	3,7	23,1	1,5
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνή	Πρωτεϊνουρία	16,8	1,2	6,1	0,0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνή	Κόπωση/Εξασθένηση	56,9	11,9	43,8	5,5
	Πολύ συχνή	Περιφερικό οίδημα	25,1	1,5	13,7	0,6

^α Περιλαμβάνει υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια.

^β Οι προτιμώμενοι όροι κατά MedDRA περιλάμβαναν αιμορραγία από τον πρωκτό, αιμορραγική διάρροια, γαστρική αιμορραγία, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματέμεση, αιματοχεσία, αιμορροϊδική αιμορραγία, σύνδρομο Mallory-Weiss, μέλαινα, οισοφαγική αιμορραγία, αιμορραγία από το ορθό και αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό.

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστά $\geq 1\%$ και $< 5\%$ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στη μελέτη RAINBOW ήταν γαστρεντερική διάτρηση (1,2% με ραμουσιρουμάμπη και πακλιταξέλη έναντι 0,3% με εικονικό φάρμακο και πακλιταξέλη) και σήψη (3,1% με ραμουσιρουμάμπη και πακλιταξέλη έναντι 1,8% με εικονικό φάρμακο και πακλιταξέλη).

Ραμουσιρουμάμπη ως μονοθεραπεία

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τα αποτελέσματα από τη μελέτη REGARD, μία μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με Βέλτιστη Υποστηρικτική Φροντίδα (Best Supportive Care, BSC) ή σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με BSC.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στη μελέτη REGARD

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια ^{α,β}	Cyramza (N=236)		Εικονικό φάρμακο (N=115)	
			Τοξικότητα όλων των βαθμών ^γ (%)	Τοξικότητα Βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνή	Υποκαλιαιμία ^δ	5,9	2,1	5,2	0,9
	Συχνή	Υπονατριάιμία	5,5	3,4	1,7	0,9
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνή	Κεφαλαλγία	9,3	0	3,5	0
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνή	Υπέρταση ^ε	16,1	7,6	7,8	2,6
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνή	Κοιλιακός πόνος ^{στ}	28,8	5,9	27,8	2,6
	Πολύ συχνή	Διάρροια	14,4	0,8	8,7	1,7

^α Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA (Έκδοση 15.0)

^β Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 5 για το Cyramza. Παρατηρήθηκαν δύο ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4: η μία ήταν υποκαλιαιμία και η άλλη υπονατριάιμία.

^γ Ανατρέξτε στα κριτήρια NCI CTCAE (Έκδοση 4.0) για κάθε Βαθμό τοξικότητας.

^δ Οι συμπεριλαμβανόμενοι προτιμώμενοι όροι κατά MedDRA είναι: μειωμένο κάλιο αίματος και υποκαλιαιμία.

^ε Οι συμπεριλαμβανόμενοι προτιμώμενοι όροι κατά MedDRA είναι: αυξημένη αρτηριακή πίεση και υπέρταση.

^{στ} Οι συμπεριλαμβανόμενοι προτιμώμενοι όροι κατά MedDRA είναι: κοιλιακός πόνος, πόνος στην κάτω κοιλιακή χώρα, πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα και πόνος στην περιοχή του ήπατος.

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστά $\geq 1\%$ και $< 5\%$ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στη μελέτη REGARD ήταν: ουδετεροπενία, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4), εντερική απόφραξη, ρινορραγία και εξάνθημα.

Οι σχετιζόμενες με την ανταγγειογενετική θεραπεία κλινικά σημαντικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων Βαθμού ≥ 3) που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε κλινικές μελέτες ήταν: διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και πρωτεϊνουρία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ορθοκολικός καρκίνος του παχέος εντέρου

Ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τα αποτελέσματα από τη μελέτη RAISE, μία μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με mCRC οι

οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στη μελέτη RAISE

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Cyramza σε συνδυασμό με FOLFIRI (N=529)		Εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με FOLFIRI (N=528)	
			Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (%)	Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνή	Ουδετεροπενία	58,8	38,4	45,6	23,3
	Πολύ συχνή	Θρομβοκυτταροπενία	28,4	3,0	13,6	0,8
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνή	Υπολευκωματιναμία	5,9	1,1	1,9	0,0
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνή	Υπέρταση	26,1	11,2	8,5	2,8
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνή	Ρινορραγία	33,5	0,0	15,0	0,0
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνή	Επεισόδια αιμορραγίας του γαστρεντερικού	12,3	1,9	6,8	1,1
	Πολύ συχνή	Στοματίτιδα	30,8	3,8	20,8	2,3
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνή	Πρωτεϊνουρία ^α	17,0	3,0	4,5	0,2
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνή	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	12,9	1,1	5,5	0,4
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνή	Περιφερικό οίδημα	20,4	0,2	9,1	0,0

^α Περιλαμβάνει περιστατικά νεφρωσικού συνδρόμου

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστά $\geq 1\%$ και $< 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη και σχήμα FOLFIRI στη μελέτη RAISE ήταν: διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (1,7% για ραμουσιρουμάμπη και FOLFIRI έναντι 0,6% για εικονικό φάρμακο και FOLFIRI).

Στη μελέτη RAISE, στους ασθενείς με mCRC που έλαβαν ραμουσιρουμάμπη και σχήμα FOLFIRI, η πιο συχνή ($\geq 1\%$) ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της ραμουσιρουμάμπης ήταν η

πρωτεϊνουρία (1,5%). Οι πιο συχνές ($\geq 1\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή ενός ή περισσότερων συστατικών του σχήματος FOLFIRI ήταν: ουδετεροπενία (12,5%), θρομβοκυτταροπενία (4,2%), διάρροια (2,3%) και στοματίτιδα (2,3%). Το πιο συχνά διακοπτόμενο συστατικό του σχήματος FOLFIRI ήταν η 5-φθοριοουρακίλη bolus.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)

Ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τα αποτελέσματα από τη μελέτη REVEL, μία μελέτη φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με NSCLC, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη ή εικονικού φαρμάκου με ντοσεταξέλη.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στη μελέτη REVEL

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (N=627)		Εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (N=618)	
			Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα όλων των βαθμών (%)	Τοξικότητα Βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνή	Εμπύρετη ουδετεροπενία	15,9	15,9	10,0	10,0
	Πολύ συχνή	Ουδετεροπενία	55,0	48,8	46,0	39,8
	Πολύ συχνή	Θρομβοκυτταροπενία	13,4	2,9	5,2	0,6
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνή	Υπέρταση	10,8	5,6	4,9	2,1
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνή	Ρινορραγία	18,5	0,3	6,5	0,2
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνή	Στοματίτιδα	23,3	4,3	12,9	1,6
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνή	Κόπωση/Εξασθένιση	54,7	14,0	50,0	10,5
	Πολύ συχνή	Φλεγμονή βλεννογόνων	16,1	2,9	7,0	0,5
	Πολύ συχνή	Περιφερικό οίδημα	16,3	0	8,6	0,3

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστά $\geq 1\%$ και $< 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, στη μελέτη REVEL, ήταν υπονατρία (4,8% με ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη έναντι 2,4% με εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη), πρωτεϊνουρία (3,3% με ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη έναντι 0,8%

με εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη) και διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα (1% με ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη έναντι 0,3% με εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Το Cyramza έχει χορηγηθεί σε μία μελέτη Φάσης 1 σε δόση έως και 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες χωρίς αυτή να είναι η μέγιστη ανεκτή δόση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC21.

Μηχανισμός δράσης

Ο Υποδοχέας 2 του Αγγειακού Ενδοθηλιακού Αυξητικού Παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) είναι ο βασικός μεσολαβητής της προκαλούμενης από τον VEGF αγγειογένεσης. Η ραμουσιρουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο αντίσωμα στόχευσης υποδοχέων, και συνδέεται ειδικά στον Υποδοχέα 2 του VEGF και εμποδίζει τη σύνδεση των VEGF-A, VEGF-C και VEGF-D. Ως αποτέλεσμα, η ραμουσιρουμάμπη αναστέλλει την προκαλούμενη από προσδέτες ενεργοποίηση του Υποδοχέα 2 του VEGF και τις συνιστώσες της κατιούσας οδού σηματοδότησής του, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιούμενων από μιτογόνα πρωτεϊνικών κινασών p44/p42, τον εξουδετερωτικό και προκαλούμενο από προσδέτες πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Γαστρικός καρκίνος:

Μελέτη RAINBOW

Η μελέτη RAINBOW, μία διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, διεξήχθη σε 665 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα και ανεγχείρητο ή μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος ΓΟΣ) μετά από χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη, με ή χωρίς ανθρακυκλίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (progression-free survival, PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response rate, ORR). Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν εμφανίσει εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 4 μηνών μετά την τελευταία δόση της θεραπείας πρώτης γραμμής και να έχουν Κατάσταση Απόδοσης (PS) 0-1 κατά ECOG. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (n=330) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (n=335). Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση τη γεωγραφική περιοχή, το χρόνο έως την εξέλιξη νόσου από την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής (<6 μήνες έναντι ≥6 μήνες) και τη μετρησιμότητα της νόσου. Cyramza σε δόση 8 mg/kg ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 2 εβδομάδες (κατά τις ημέρες 1 και 15) ενός κύκλου 28 ημερών.

Πακλιταξέλη σε δόση 80 mg/m² χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κατά τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Η πλειονότητα (75%) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη είχαν λάβει προηγούμενη συνδυαστική θεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη χωρίς ανθρακυκλίνη. Οι υπόλοιποι ασθενείς (25%) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη. Τα 2/3 των ασθενών εμφάνισαν εξέλιξη νόσου ενώ εξακολούθησαν να λαμβάνουν θεραπεία πρώτης γραμμής (66,8%). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη, 71% των ασθενών ήταν άνδρες, 61% ήταν Καυκάσιοι, 35% ήταν Ασιάτες, η Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 0 για 39% των ασθενών, 1 για 61% των ασθενών, 81% των ασθενών είχαν μετρήσιμη νόσο και 79% είχαν γαστρικό καρκίνο, ενώ 21% είχαν αδenoκαρκίνωμα ΓΟΣ. Η πλειοψηφία των ασθενών (76%) είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής. Για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 19 εβδομάδες, ενώ για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης του Cyramza ήταν 98,6% και του εικονικού φαρμάκου ήταν 99,6%. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης της πακλιταξέλης ήταν 87,7% για το σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης και 93,2% για το σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης. Παρόμοιο ποσοστό ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών: 12% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με 11% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Συστηματική αντικαρκινική θεραπεία μετά την απόσυρση από τη μελέτη χορηγήθηκε σε 47,9% των ασθενών που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σε 46,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη.

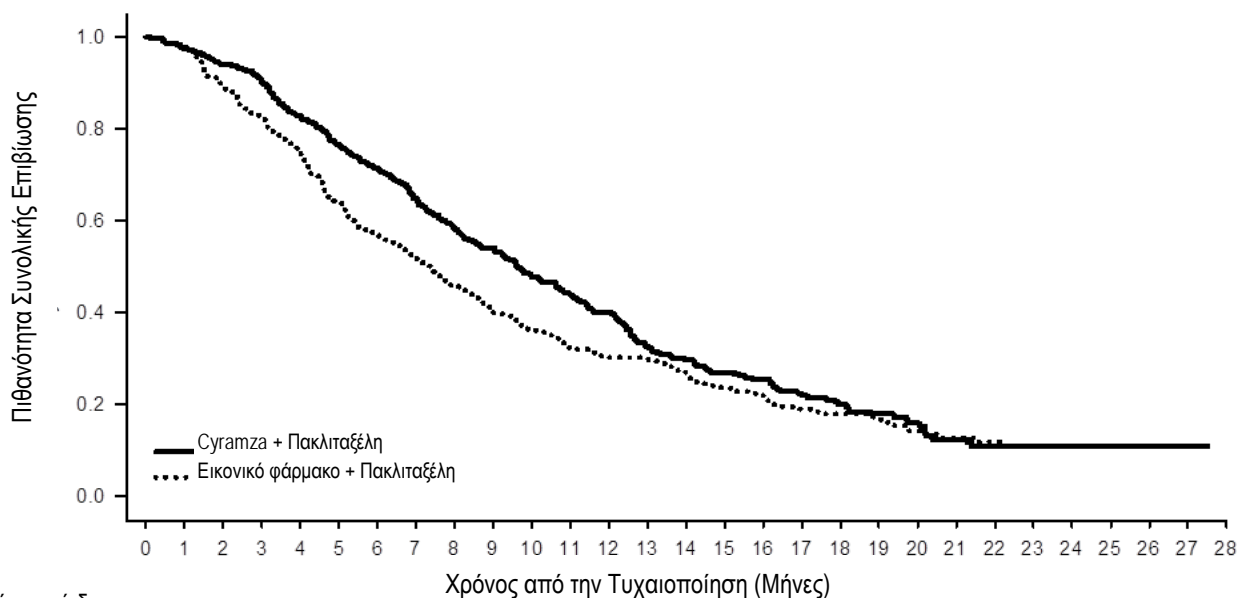
Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (αναλογία κινδύνου (HR)=0,807, 95% CI: 0,678 έως 0,962, p=0,0169). Παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας επιβίωσης κατά 2,3 μήνες υπέρ του σκέλους της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης: 9,63 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης έναντι 7,36 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης. Η ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (HR=0,635, 95% CI: 0,536 έως 0,752, p<0,0001). Παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας PFS κατά 1,5 μήνες υπέρ του σκέλους της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης: 4,4 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης έναντι 2,9 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR πλήρης ανταπόκριση [complete response, CR] + μερική ανταπόκριση [partial response, PR]) ήταν σημαντικά βελτιωμένο στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (αναλογία πιθανοτήτων = 2,140, 95% CI: 1,499 έως 3,160, p=0,0001). Το ORR στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης ήταν 27,9%, ενώ στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης ήταν 16,1%. Βελτιώσεις σε OS και PFS παρατηρήθηκαν σταθερά σε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση την ηλικία, το φύλο και τη φυλή, καθώς και στις περισσότερες άλλες προκαθορισμένες υποομάδες. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (Intent to treat, ITT)

	Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη N=330	Εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη N=335
Συνολική επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	0,0169	
Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,635 (0,536, 0,752)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	<0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR +PR)		
Ποσοστό % (95% CI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Αναλογία πιθανοτήτων	2,140 (1,449, 3,160)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου CMH	0,0001	

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

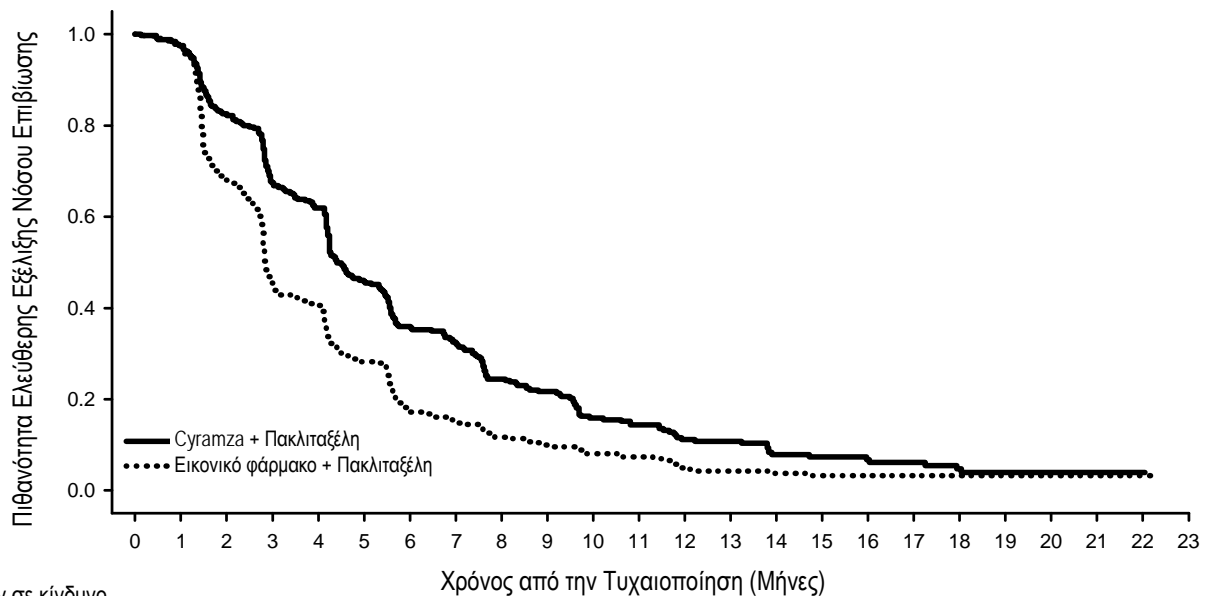
Εικόνα 1: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στη μελέτη RAINBOW



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Εικόνα 2: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στη μελέτη RAINBOW



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Μελέτη REGARD

Η μελέτη REGARD, μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με BSC, διεξήχθη σε 355 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα και ανεγχείρητο ή μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος ΓΟΣ) μετά από χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση (PFS). Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν εμφανίσει εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 4 μηνών μετά την τελευταία δόση της θεραπείας πρώτης γραμμής για τη μεταστατική νόσο ή κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας ή εντός 6 μηνών μετά την τελευταία δόση της επικουρικής θεραπείας, καθώς και να έχουν Κατάσταση Απόδοσης (PS) 0-1 κατά ECOG. Για να ενταχθούν στη μελέτη, οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν ολική χολερυθρίνη $\leq 1,5\text{mg/dl}$ και AST και ALT ≤ 3 φορές την ULN ή ≤ 5 φορές την ULN σε περίπτωση ύπαρξης ηπατικών μεταστάσεων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ενδοφλέβια έγχυση Cyramza 8 mg/kg (n=238) ή εικονικού φαρμάκου (n=117) κάθε 2 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματομένη με βάση την απώλεια σωματικού βάρους στο διάστημα των προηγούμενων 3 μηνών ($\geq 10\%$ έναντι $< 10\%$), τη γεωγραφική περιοχή και την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου (γαστρικός έναντι ΓΟΣ). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες. Η Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 1 για 72% των ασθενών. Στη μελέτη REGARD δεν εντάχθηκαν ασθενείς με ηπατική κίρρωση κατηγορίας Β ή Γ κατά Child-Pugh. Ποσοστό 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cyramza και 6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,776, 95% CI: 0,603 έως 0,998, p=0,0473) και αντιστοιχούσε σε μείωση 22% του κινδύνου θανάτου και σε αύξηση της διάρκειας επιβίωσης σε 5,2 μήνες για το Cyramza από 3,8 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR=0,483, 95% CI: 0,376 έως 0,620, p<0,0001) και αντιστοιχούσε σε μείωση 52% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου και σε αύξηση της

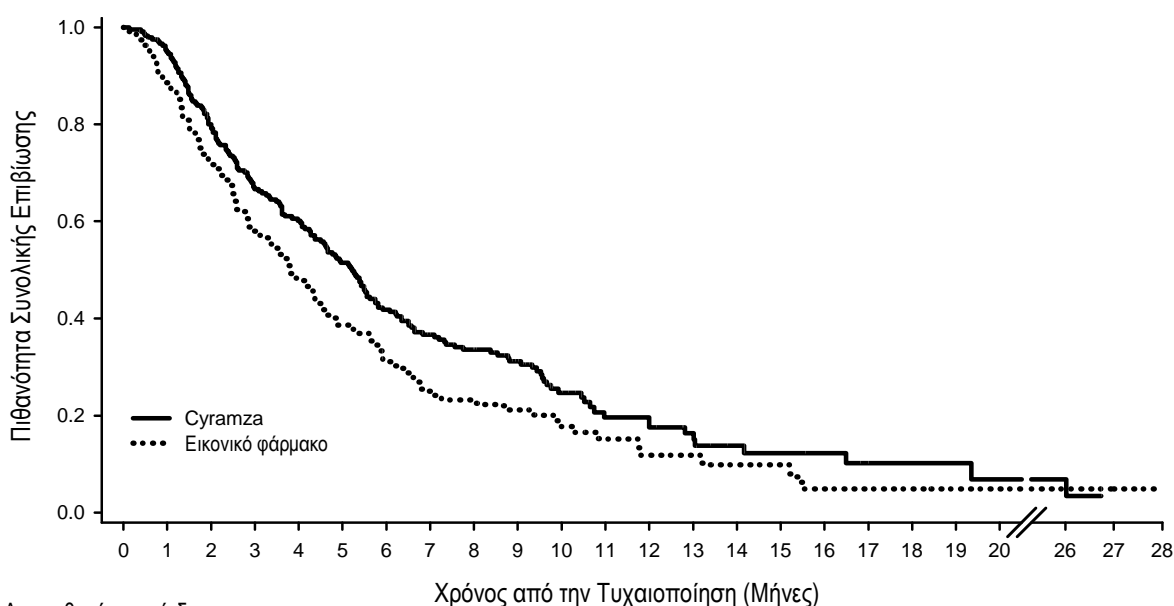
διάμεσης PFS σε 2,1 μήνες για το Cyramza έναντι 1,3 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

	Cyramza N=238	Εικονικό φάρμακο N=117
Συνολική επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	0,0473	
Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	<0,0001	
Ποσοστό % PFS στις 12 εβδομάδες (95% CI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Εικόνα 3: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη REGARD



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Βάσει περιορισμένων δεδομένων από ασθενείς με HER2-θετικό γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα ΓΟΣ που συμμετείχαν στη μελέτη REGARD, και ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με τραστοζουμάμπη (μελέτη RAINBOW), θεωρείται απίθανο το Cyramza να έχει βλαβερές επιδράσεις ή ότι δεν έχει καμία επίδραση σε ασθενείς με HER2-θετικό γαστρικό καρκίνο. Αναλύσεις *post hoc* μη διαστρωματωμένων υπο-ομάδων ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη RAINBOW και είχαν λάβει τραστοζουμάμπη (n=39), υποδηλώνουν όφελος επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς (HR=0,679, 95% CI: 0,327 έως 1,419) και αποδεικνύουν όφελος για ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση (PFS) (HR=0,399, 95% CI: 0,194 έως 0,822).

Μελέτη RAISE

Η μελέτη RAISE ήταν μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI, σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο του παχέος εντέρου (mCRC), οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από πρώτης γραμμής θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, οξαλιπλατίνη και μία φθοριοπυριμιδίνη. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν PS=0 ή 1 κατά ECOG και να είχαν εμφανίσει εξέλιξη νόσου εντός 6 μηνών από την τελευταία χορήγηση της αγωγής πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν ικανοποιητική ηπατική και νεφρική λειτουργία και κατάσταση πήξης. Ασθενείς με ιστορικό μη ελεγχόμενης κληρονομικής ή επίκτητης αιμορραγίας ή διαταραχών πήξης, πρόσφατο ιστορικό σοβαρής (Βαθμού ≥ 3) αιμορραγίας ή όσοι είχαν εμφανίσει αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο (ΑΘΕ) εντός διαστήματος 12 μηνών πριν την τυχαιοποίηση, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν ασθενείς εάν είχαν εμφανίσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο, Βαθμού 4 υπέρταση, Βαθμού 3 πρωτεϊνουρία, Βαθμού 3-4 αιμορραγικό επεισόδιο ή διάτρηση εντέρου κατά τη διάρκεια θεραπείας πρώτης γραμμής με μπεβασιζουμάμπη.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.072 ασθενείς (1:1) να λάβουν είτε Cyramza (n=536) σε δοσολογία 8 mg/kg ή εικονικό φάρμακο (n=536), σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI. Όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως. Το δοσολογικό σχήμα του FOLFIRI ήταν: ιρινοτεκάνη 180 mg/m² χορηγούμενη για διάστημα 90 λεπτών και φολικό οξύ 400 mg/m² χορηγούμενο συγχρόνως για διάστημα 120 λεπτών. Ακολούθως, χορήγηση bolus 5-φθοριουρακίλης (5-FU) 400 mg/m² για διάστημα 2 έως 4 λεπτών και στη συνέχεια χορήγηση 5-FU 2.400 mg/m² με συνεχή έγχυση για διάστημα 46 έως 48 ώρες. Οι θεραπευτικοί κύκλοι και για τα δύο σκέλη της αγωγής επαναλαμβάνονταν κάθε 2 εβδομάδες. Στους ασθενείς που διέκοψαν ένα ή περισσότερα συστατικά της αγωγής λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, επιτράπη η συνέχιση της αγωγής με τα υπόλοιπα συστατικά έως την εμφάνιση εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS), ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και την ποιότητα ζωής (QoL), χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο QLQ-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC). Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση τη γεωγραφική περιοχή, τον KRAS τύπο του όγκου (μεταλλαγμένος ή φυσικός τύπος) και το διάστημα ως την εξέλιξη νόσου (TTP) μετά την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής (< 6 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (Intent To Treat population, ITT) ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη και 40% των ασθενών ήταν ≥ 65 ετών, 57% των ασθενών ήταν άνδρες, 76% ήταν Λευκοί και 20% Ασιάτες, 49% είχαν PS=0 κατά ECOG, 49% των ασθενών είχε όγκους με μετάλλαξη στο KRAS και για 24% των ασθενών το διάστημα ως την εξέλιξη νόσου (TTP) ήταν < 6 μήνες, μετά την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής. Συστηματική αντικαρκινική αγωγή μετά τη διακοπή της θεραπείας δόθηκε σε 54% των ασθενών που έλαβαν Cyramza και σχήμα FOLFIRI και σε 56% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σχήμα FOLFIRI.

Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και σχήμα FOLFIRI συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο και σχήμα FOLFIRI (HR=0,844, 95% CI: 0,730 έως 0,976, p=0,0219). Υπήρξε αύξηση στη διάμεση επιβίωση κατά 1,6 μήνες υπέρ του σκέλους Cyramza και σχήματος FOLFIRI: 13,3 μήνες στο σκέλος Cyramza και FOLFIRI και 11,7 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI. Η ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και σχήμα FOLFIRI συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο και FOLFIRI (HR=0,793, 95% CI: 0,697 έως 0,903, p=0,0005). Υπήρξε αύξηση στη διάμεση PFS κατά 1,2 μήνες υπέρ του σκέλους Cyramza και σχήμα FOLFIRI: 5,7 μήνες στο σκέλος Cyramza και FOLFIRI και 4,5 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας φαίνονται στον Πίνακα 12 και τις Εικόνες 4 και 5.

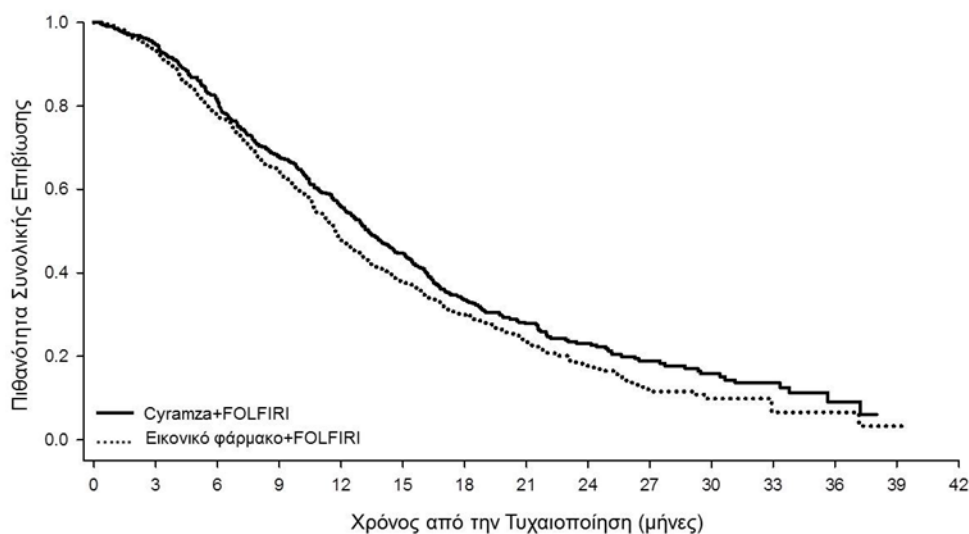
Διεξήχθησαν προκαθορισμένες αναλύσεις για OS και PFS βάσει διαστρωματωμένων παραγόντων. Η Αναλογία Κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση (OS) ήταν 0,82 (95% CI: 0,67 έως 1,0), στους ασθενείς με όγκο φυσικού τύπου ως προς KRAS και 0,89 (95% CI: 0,73 έως 1,09) στους ασθενείς με όγκο που φέρει μετάλλαξη στο KRAS. Στους ασθενείς με TTP \geq 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής πρώτης γραμμής, το HR για OS ήταν 0,86 (95% CI: 0,73 έως 1,01) και 0,86 (95% CI: 0,64 έως 1,13) στους ασθενείς με TTP < 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής πρώτης γραμμής. Προκαθορισμένες αναλύσεις για τα OS και PFS σε υπο-ομάδες με βάση την ηλικία (<65 και \geq 65 έτη), το φύλο, τη φυλή, το PS (0 ή \geq 1) κατά ECOG, τον αριθμό των οργάνων που έχουν επηρεαστεί, την ύπαρξη μόνο ηπατικών μεταστάσεων, την εντόπιση του πρωτογενή όγκου (κόλον ή ορθό), τα επίπεδα καρκινοεμβρυονικού αντιγόνου (<200μg/l, \geq 200μg/l), έδειξαν όλες θεραπευτική επίδραση υπέρ της αγωγής με Cyramza και σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου και σχήματος FOLFIRI. Στις 32 από τις 33 προκαθορισμένες αναλύσεις των υπο-ομάδων για OS, το HR ήταν < 1,0. Η μοναδική υπο-ομάδα με HR > 1 αφορούσε ασθενείς με εξέλιξη νόσου, από την έναρξη της αγωγής πρώτης γραμμής με μεβασιζουμάμπη, σε διάστημα < 3 μήνες (HR= 1,02 [95% CI: 0,68 έως 1,55]). Αυτή η υπο-ομάδα μπορεί να θεωρηθεί ότι αφορά σε ασθενείς με επιθετική νόσο, σχετικά ανθεκτική σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ασθενείς που εμφάνισαν ουδετεροπενία είχαν μεγαλύτερη διάμεση OS, και στα δύο θεραπευτικά σκέλη, από αυτούς που δεν εμφάνισαν ουδετεροπενία. Η διάμεση OS στους ασθενείς που εμφάνισαν οποιοδήποτε βαθμού ουδετεροπενία ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος ραμουσιρουμάμπης (16,1 μήνες), σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (12,6 μήνες). Η διάμεση OS στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ουδετεροπενία ήταν 10,7 μήνες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη.

Πίνακας 12: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

	Cyramza και FOLFIRI N=536	Εικονικό φάρμακο και FOLFIRI N=536
Συνολική επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,84 (0,73, 0,98)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	0,022	
Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,79 (0,70, 0,90)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	<0,001	

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

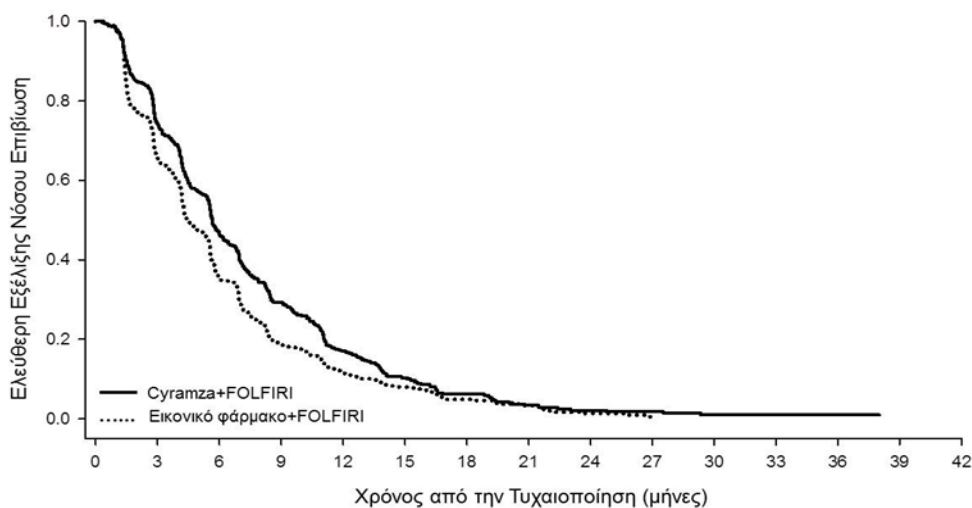
Εικόνα 4: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI στη μελέτη RAISE



Αρ. Ασθενών σε κίνδυνο

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

Εικόνα 5: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI στη μελέτη RAISE



Αρ. Ασθενών σε κίνδυνο

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

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν παρόμοιο και στα δύο θεραπευτικά σκέλη (13,4% έναντι 12,5%, για ραμουσιρουμάμπη και FOLFIRI έναντι εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI, αντίστοιχα). Το ποσοστό ελέγχου της νόσου (πλήρης ανταπόκριση συν μερική ανταπόκριση συν σταθερή κατάσταση νόσου) ήταν αριθμητικά υψηλότερο στους ασθενείς υπό ραμουσιρουμάμπη και FOLFIRI έναντι των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο και FOLFIRI (74,1% έναντι 68,8%, αντίστοιχα). Αναφορικά με το ερωτηματολόγιο QLQ-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC), οι ασθενείς του θεραπευτικού σκέλους της ραμουσιρουμάμπης και FOLFIRI

ανέφεραν παροδική μείωση της ποιότητας ζωής συγκριτικά με τους ασθενείς στο θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI, για τις περισσότερες ερωτήσεις. Μετά τον πρώτο μήνα αγωγής, αναφέρθηκαν λίγες διαφορές μεταξύ των θεραπευτικών σκελών της μελέτης.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Μελέτη REVEL

Η μελέτη REVEL, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, διεξήχθη σε 1.253 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC πλακώδους ή μη πλακώδους ιστολογικού τύπου, με πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από μία θεραπεία βασισμένη σε πλατίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1, για να λάβουν Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (n=628) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (n=625). Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση τη γεωγραφική περιοχή, το φύλο, την προηγούμενη θεραπεία συντήρησης και την Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG. Το Cyramza σε δοσολογία 10 mg/kg ή το εικονικό φάρμακο και η ντοσεταξέλη σε δοσολογία 75 mg/m² χορηγήθηκαν το καθένα με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Στα κέντρα της Ανατολικής Ασίας χορηγήθηκε μειωμένη δόση ντοσεταξέλης 60 mg/m² κάθε 21 ημέρες. Ασθενείς με πρόσφατη σοβαρή πνευμονική, γαστρεντερική ή μετεγχειρητική αιμορραγία, ενδείξεις αιμορραγίας στο ΚΝΣ, διήθηση του όγκου στους μείζονες αεραγωγούς ή μείζονα αιμοφόρα αγγεία, σπληαίωση εντός του όγκου και ιστορικό σοβαρών αιμορραγιών ή μη ελεγχόμενων διαταραχών θρόμβωσης, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν ασθενείς που λάμβαναν οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή και/ή ήταν σε χρόνια αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα ή άλλους αντι-αιμοπεταλιακούς παράγοντες καθώς και όσοι δεν είχαν λάβει θεραπεία για κλινικά ασταθείς μεταστάσεις εγκεφάλου/ΚΝΣ. Επιτρεπόταν η χρήση ασπιρίνης σε δόσεις έως 325 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4). Μικρός αριθμός μη Καυκάσιων, κυρίως Μαύρων ασθενών (2,6%) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ως εκ τούτου, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για το συνδυασμό ραμουσιρουμάμπης και ντοσεταξέλης σε αυτούς τους ασθενείς με προχωρημένο NSCLC καθώς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καρδιαγγειακή νόσο και παχυσαρκία.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη, 67% των ασθενών ήταν άνδρες, 82% ήταν Καυκάσιοι, 13% ήταν Ασιάτες, η Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 0 για 32% των ασθενών, 1 για 67% των ασθενών, 73% των ασθενών είχαν μη πλακώδη ιστολογικό τύπο και 26% είχαν πλακώδη ιστολογικό τύπο. Οι πιο συνήθεις προηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν πεμετρεξίδη (38%), γεμισιταβίνη (25%), ταξάνη (24%) και μπεβασιζουμάμπη (14%), 22% των ασθενών έλαβαν προηγούμενη θεραπεία συντήρησης. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με ντοσεταξέλη ήταν 14,1 εβδομάδες για το θεραπευτικό σκέλος της ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (με διάμεσο αριθμό χορηγούμενων εγχύσεων 4,0) και 12,0 εβδομάδες για το θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (με διάμεσο αριθμό χορηγούμενων εγχύσεων 4,0).

Η συνολική επιβίωση (OS) βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και ντοσεταξέλη έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη (HR=0,857, 95% CI: 0,751 έως 0,979, p=0,024). Υπήρξε αύξηση στη διάμεση επιβίωση κατά 1,4 μήνες, υπέρ του σκέλους Cyramza και ντοσεταξέλης: 10,5 μήνες στο σκέλος Cyramza και ντοσεταξέλης και 9,1 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με ντοσεταξέλη. Η ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση (PFS) βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και ντοσεταξέλη, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη (HR=0,762, 95% CI: 0,677 έως 0,859, p<0,001). Υπήρξε αύξηση της διάρκειας PFS κατά 1,5 μήνες, υπέρ του σκέλους Cyramza και ντοσεταξέλης: 4,5 μήνες στο σκέλος Cyramza και ντοσεταξέλης και 3 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με ντοσεταξέλη. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένο στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και ντοσεταξέλη, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη (22,9% έναντι 13,6%, p<0,001). Η κύρια ανάλυση Ποιότητας Ζωής (QoL analysis) έδειξε παρόμοιο χρόνο επιδείνωσης όλων των

αποτελεσμάτων στην Κλίμακα Συμπτωμάτων Καρκίνου του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)) μεταξύ των θεραπευτικών σκελών.

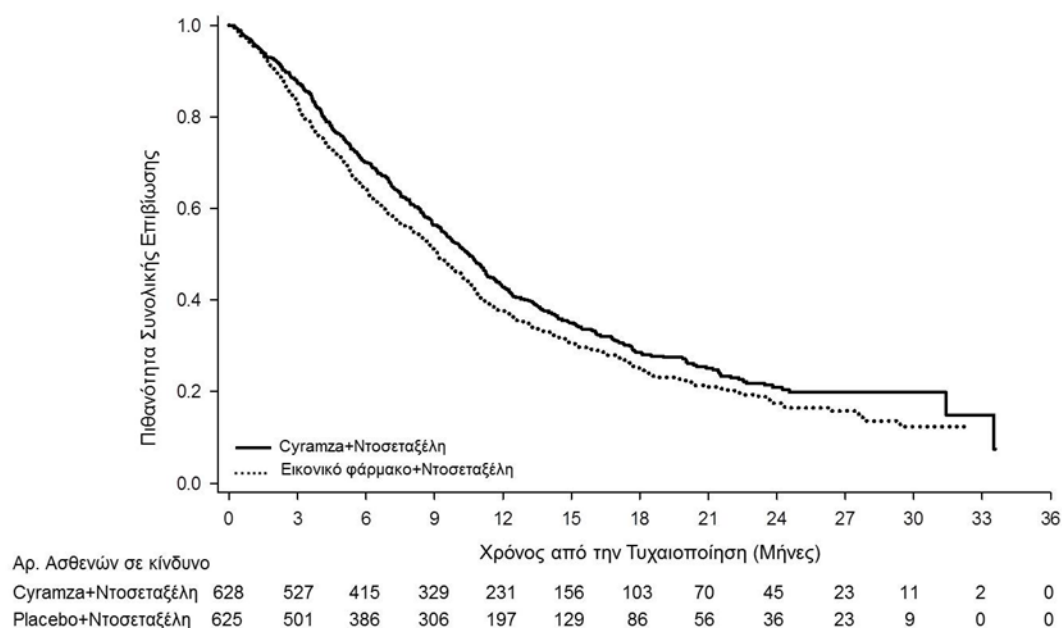
Σταθερή βελτίωση (ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη έναντι εικονικού φαρμάκου και ντοσεταξέλης) παρατηρήθηκε σε σημαντικές υποκατηγορίες των PFS και OS. Στις υποκατηγορίες OS περιλαμβάνονταν τα εξής: μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (HR=0,83, 95% CI: 0,71 έως 0,97, διάμεση OS [mOS]: 11,1 έναντι 9,7 μήνες) και πλακώδης ιστολογικός τύπος (HR=0,88, 95% CI: 0,69 έως 1,13, mOS: 9,5 έναντι 8,2 μήνες), ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία συντήρησης (HR=0,69, 95% CI: 0,51 έως 0,93, mOS: 14,4 έναντι 10,4 μήνες), χρονικό διάστημα από την έναρξη προηγούμενης θεραπείας <9 μήνες (HR=0,75, 95% CI: 0,64 έως 0,88, mOS: 9,3 έναντι 7,0 μήνες), ασθενείς <65 ετών (HR=0,74, 95% CI: 0,62 έως 0,87, mOS: 11,3 έναντι 8,9 μήνες). Παρατηρήθηκε μία τάση λιγότερης αποτελεσματικότητας με την αύξηση της ηλικίας, σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη για την αντιμετώπιση προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών, στους ασθενείς ≥65 ετών (OS HR=1,10, 95% CI: 0,89 έως 1,36, διάμεση OS [mOS]: 9,2 έναντι 9,3 μήνες, βλ. παράγραφο 4.4), τους ασθενείς που είχαν πριν λάβει θεραπεία με ταξάνες (HR=0,81, 95% CI: 0,62 έως 1,07, mOS 10,8 έναντι 10,4 μήνες) και σε όσους το χρονικό διάστημα από την έναρξη της προηγούμενης θεραπείας ήταν ≥9 μήνες (HR=0,95, 95% CI: 0,75 έως 1,2, mOS: 13,7 έναντι 13,3 μήνες). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας φαίνονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

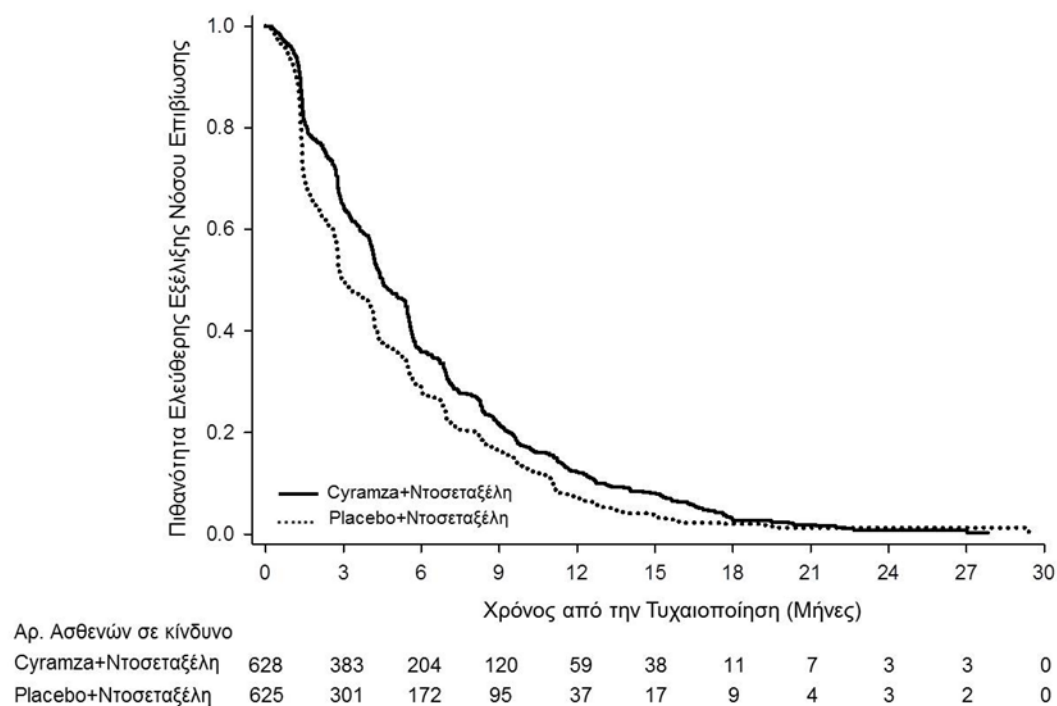
	Cyramza και ντοσεταξέλη N=628	Εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη N=625
Συνολική επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή - μήνες (95% CI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	0,024	
Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς	<0,001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR +PR)		
Ποσοστό % (95% CI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου CMH	<0,001	

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR= πλήρης ανταπόκριση, PR= μερική ανταπόκριση, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Εικόνα 6: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη στη μελέτη REVEL



Εικόνα 7: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη στη μελέτη REVEL



Ασθενείς με Κατάσταση Απόδοσης (Performance Status, PS) ≥ 2 σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)
Οι ασθενείς με βαθμολογία ECOG ≥ 2 αποκλείστηκαν από τις μελέτες έγκρισης για όλες τις ενδείξεις. Συνεπώς, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cygamza σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι άγνωστες.

Ανοσογονικότητα

Οι ασθενείς στις δύο μελέτες Φάσης 3, τη μελέτη RAINBOW και τη μελέτη REGARD, ελέγχθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία για την ύπαρξη αντισωμάτων κατά των φαρμάκων (anti-drug antibodies, ADAs). Ελέγχθηκαν δείγματα από 956 ασθενείς: 527 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη και 429 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τον συγκριτικό παράγοντα. Έντεκα (2,2%) από τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη και δύο (0,5%) από τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τον συγκριτικό παράγοντα ανέπτυξαν αντισώματα κατά των φαρμάκων. Δεν εμφανίστηκε ανεπιθύμητη ενέργεια σε οποιονδήποτε από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά των φαρμάκων. Δεν παρατηρήθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της ραμουσιρουμάμπης σε οποιονδήποτε ασθενή. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση των επιδράσεων των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της ραμουσιρουμάμπης είναι ανεπαρκή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Cygamza σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, το ορθοκολικό αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και τον καρκίνο του πνεύμονα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, οι γεωμετρικοί μέσοι της C_{min} της ραμουσιρουμάμπης στον ορό ήταν 49,5 μg/ml (εύρος 6,3-228 μg/ml) και 74,4 μg/ml (εύρος 13,8-234 μg/ml) πριν από τη χορήγηση της τέταρτης και της έβδομης δόσης, αντίστοιχα, της ραμουσιρουμάμπης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο.

Ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα των 8 mg/kg ραμουσιρουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με FOLFIRI, οι γεωμετρικοί μέσοι της C_{min} της ραμουσιρουμάμπης στον ορό ήταν 46,3 μg/ml (εύρος 7,7-119 μg/ml) και 65,1 μg/ml (εύρος 14,5-205 μg/ml), πριν από τη χορήγηση της τρίτης και πέμπτης δόσης, αντίστοιχα, σε ασθενείς με mCRC.

Μετά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 10mg/kg κάθε 3 εβδομάδες οι γεωμετρικοί μέσοι της C_{min} της ραμουσιρουμάμπης στον ορό ήταν 28,3 μg/ml (εύρος 2,5-108 μg/ml) και 38,4 μg/ml (εύρος 3,1-128 μg/ml) πριν από τη χορήγηση της τρίτης και της πέμπτης δόσης, αντίστοιχα, της ραμουσιρουμάμπης χορηγούμενης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, σε ασθενείς με NSCLC.

Απορρόφηση

Το Cygamza χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Με βάση την προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (population pharmacokinetic approach PopPK), ο μέσος όγκος κατανομής (% συντελεστής διακύμανσης [CV%]) σε σταθερή κατάσταση για τη ραμουσιρουμάμπη ήταν 5,41 (15%).

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ραμουσιρουμάμπης δεν έχει μελετηθεί. Τα αντισώματα καθαίρονται κατά κύριο λόγο μέσω καταβολισμού.

Αποβολή

Με βάση την προσέγγιση PopPK, η μέση κάθαρση (%CV) της ραμουσιρουμάμπης ήταν 0,015l/ώρα (30%) και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 14 ημέρες (20%).

Εξάρτηση από το χρόνο και τη δόση

Δεν παρατηρήθηκε σαφής απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης στη φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης από τη δόση των 6 mg/kg έως τη δόση των 20 mg/kg. Παρατηρήθηκε αναλογία συσσώρευσης 1,5 για τη ραμουσιρουμάμπη όταν χορηγήθηκε κάθε 2 εβδομάδες. Με βάση τις προσομοιώσεις με τη χρήση του μοντέλου PopPK, η σταθερή κατάσταση θα έχει επιτευχθεί έως την έκτη δόση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση την προσέγγιση PopPK, δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης. Με βάση την προσέγγιση PopPK, η έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] ≥ 60 έως < 90 ml/min), μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 30 έως < 60 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 ml/min) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 90 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης. Με βάση την προσέγγιση PopPK, η έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,0$ - $1,5$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN) και οποιαδήποτε επίπεδα AST ή ολική χολερυθρίνη $\leq 1,0$ ULN και AST $> ULN$) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ - $3,0$ ULN και οποιαδήποτε επίπεδα AST) ήταν παρόμοια των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και AST $\leq ULN$). Η ραμουσιρουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 3,0$ ULN και οποιαδήποτε επίπεδα AST).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση την προσέγγιση PopPK, οι ακόλουθες συμμεταβλητές καταδείχθηκε ότι δεν επηρεάζουν την κατανομή της ραμουσιρουμάμπης: ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος, επίπεδα λευκοκυττάρων.

Σχέσεις έκθεσης-απόκρισης:

Αποτελεσματικότητα

Οι αναλύσεις έκθεσης-απόκρισης υπέδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα συσχετίστηκε με την έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη, στις εγκριτικές μελέτες. Η αποτελεσματικότητα, όπως μετρήθηκε με βάση τις βελτιώσεις στην OS και την PFS, σχετίστηκε με αυξημένο εύρος έκθεσης στη ραμουσιρουμάμπη, το οποίο προκλήθηκε από δόση ραμουσιρουμάμπης 8 mg/kg χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες και δόση ραμουσιρουμάμπης 10 mg/kg χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες.

Ασφάλεια

Στη μελέτη RAINBOW, η επίπτωση Βαθμού ≥ 3 υπέρτασης, ουδετεροπενίας και λευκοπενίας αυξανόταν με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

Στη μελέτη RAISE, η επίπτωση της Βαθμού ≥ 3 ουδετεροπενίας αυξανόταν με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

Στη μελέτη REVEL, η επίπτωση Βαθμού ≥ 3 εμπύρετης ουδετεροπενίας και υπέρτασης αυξανόταν με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για τον έλεγχο της ραμουσιρουμάμπης ως προς το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης ή γονοτοξικότητας.

Τα όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus ήταν οι νεφροί (σπειραματονεφρίτιδα), το οστό (πάχυνση και παθολογική ενδοχόνδρια οστεοποίηση της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας) και τα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα (μειωμένο βάρος ωοθηκών και μήτρας). Ελάχιστος βαθμός φλεγμονής και/ή διήθησης μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε σε πολλά όργανα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα για τη ραμουσιρουμάμπη. Ωστόσο, μοντέλα ζώων σχετίζουν την αγγειογένεση, τον VEGF και τον Υποδοχέα 2 του VEGF με κρίσιμες λειτουργίες που αφορούν στη γυναικεία αναπαραγωγή, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της ραμουσιρουμάμπης, είναι πιθανό ότι η ραμουσιρουμάμπη θα προκαλέσει σε ζώα αναστολή της αγγειογένεσης και ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα (ωορρηξία), την ανάπτυξη του πλακούντα, την ανάπτυξη των εμβρύων και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Μία και μόνη δόση ραμουσιρουμάμπης δεν επηρέασε την επούλωση τραύματος σε πιθήκους κατά τη χρήση μοντέλου χειρουργικής τομής πλήρους πάχους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Μονοϋδροχλωρική ιστοδίνη
Χλωριούχο νάτριο
Γλυκίνη (E640)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το Cyramza δεν θα πρέπει να χορηγείται ή να αναμειγνύεται με διαλύματα δεξτρόζης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά από αραίωση

Όταν παρασκευάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες, τα διαλύματα προς έγχυση του Cyramza δεν περιέχουν αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του Cyramza σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή για 4 ώρες στους 25 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θα πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Κρατήστε το φιαλίδιο στο κουτί του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα των 10 ml σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, ασφάλεια από αλουμίνιο και καπάκι πολυπροπυλενίου.

Διάλυμα των 50 ml σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, ασφάλεια από αλουμίνιο και καπάκι πολυπροπυλενίου.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου των 10 ml.

Συσκευασία των 2 φιαλιδίων των 10 ml.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου των 50 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μην αναταράσσετε το φιαλίδιο.

Παρασκευάζετε το διάλυμα προς έγχυση με τη χρήση άσηπτης τεχνικής για να διασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Ελέγχετε το περιεχόμενο των φιαλιδίων για την ύπαρξη σωματιδίων και αλλοίωση του χρώματος (το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο χωρίς ορατά σωματίδια) πριν από την αραίωση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση του χρώματος, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Υπολογίζετε τη δόση και τον όγκο της ραμουσιρουμάμπης που απαιτούνται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση. Τα φιαλίδια περιέχουν είτε 100 mg είτε 500 mg με τη μορφή διαλύματος ραμουσιρουμάμπης 10 mg/ml. Χρησιμοποιείτε μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως μέσο αραίωσης.

Σε περίπτωση χρήσης προγεμισμένου περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Με βάση τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης, αφαιρέστε τον αντίστοιχο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από τον προγεμισμένο περιέκτη διαλύματος 250 ml για ενδοφλέβια έγχυση. Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης στον περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Ο τελικός συνολικός όγκος εντός του περιέκτη θα πρέπει να είναι 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε περίπτωση χρήσης κενού περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης σε έναν κενό περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Προσθέτετε επαρκή ποσότητα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στον περιέκτη έως ότου ο συνολικός όγκος φθάσει τα 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ

ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια, απορρίψτε το διάλυμα προς έγχυση.

Απορρίπτετε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ραμουσιρουμάμπης παραμένει στο φιαλίδιο, καθώς το προϊόν δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Χορηγείτε μέσω αντλίας έγχυσης. Μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης με φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών μεγέθους 0,22 micron θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την έγχυση και η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/957/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Δεκεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Η.Π.Α.

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow,
Kinsale
County Cork
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,

- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα καταθέσει τα αποτελέσματα από την τυχαιοποιημένη, δοσολογικού εύρους, φαρμακοκινητικής και ασφάλειας μελέτη μονοθεραπείας της ραμουσιρουμάμπης (14T-MC-JVDB). Αυτή η φάσης 2 μελέτη θα αξιολογήσει τη φαρμακοκινητική και την ασφάλεια διαφόρων σχημάτων ραμουσιρουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων δόσεων υψηλότερων της εγκεκριμένης δόσης των 8mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, για τη θεραπεία 2 ^{ης} γραμμής γαστρικού αδενοκαρκινώματος.	01/04/2018 (Τελική Αναφορά Κλινικής Μελέτης [Clinical Study Report, CSR] και αποτελέσματα ασφάλειας)
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (Post-authorisation efficacy study, PAES): Προκειμένου να διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ των τιμών βιοδεικτών (VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 και sVEGFR3 στον ορό, VEGFR2 IHC, επιπλέον μεταλλάξεις στα KRAS, NRAS και BRAF) και της αποτελεσματικότητας (PFS, OS), ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της δοκιμής βιοδεικτών από τον πληθυσμό με μεταγραφική διερεύνηση της μελέτης RAISE. - Η συσχέτιση με VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 και sVEGFR3 στον ορό, VEGFR2 IHC θα κατατεθεί έως	15/12/2018

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ - Φιαλίδιο των 10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραμουσιρουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml συμπυκνώματος περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, χλωριούχο νάτριο, γλυκίνη, πολυσορβικό 80, ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

100 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

2 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Για μία μόνο χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην αναταράσσεται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Θα πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο.
Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.
Κρατήστε το φιαλίδιο στο κουτί του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/957/001 - 1 φιαλίδιο των 10 ml.
EU/1/14/957/002 - 2 φιαλίδια των 10 ml

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ – Φιαλίδιο των 50 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραμουσιρουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml συμπυκνώματος περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, χλωριούχο νάτριο, γλυκίνη, πολυσορβικό 80, ενέσιμο
ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

500 mg/50 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Για μία μόνο χορήγηση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην αναταράσσεται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Θα πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο.
Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.
Κρατήστε το φιαλίδιο στο κουτί του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/957/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – Φιαλίδιο των 10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Στείρο πυκνό διάλυμα Cyramza των 10 mg/ml
ραμουσιρουμάμπη
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/10 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – Φιαλίδιο των 50 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Στείρο πυκνό διάλυμα Cyramza των 10 mg/ml
ραμουσιρουμάμπη
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 mg/50 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραμουσιρουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cyramza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Cyramza
3. Πώς να πάρετε το Cyramza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Cyramza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cyramza και ποια είναι η χρήση του

Το Cyramza είναι φάρμακο κατά του καρκίνου και περιέχει τη δραστική ουσία ραμουσιρουμάμπη, η οποία είναι μονοκλωνικό αντίσωμα. Πρόκειται για εξειδικευμένη πρωτεΐνη που μπορεί να αναγνωρίζει και να συνδέεται με μία άλλη πρωτεΐνη που βρίσκεται στα αιμοφόρα αγγεία και λέγεται "υποδοχέας 2 του VEGF". Αυτός ο υποδοχέας είναι απαραίτητος για τη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων. Προκειμένου να αναπτυχθούν τα καρκινικά κύτταρα, χρειάζεται να δημιουργηθούν νέα αιμοφόρα αγγεία. Με τη σύνδεση του φαρμάκου στον "υποδοχέα 2 του VEGF" και την αναστολή της λειτουργίας του, διακόπτεται η παροχή αίματος στα καρκινικά κύτταρα.

Το Cyramza χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου) σε ενήλικες, των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου) σε ενήλικες, των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου και για τους οποίους η θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένη.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορθοκολικών καρκίνων (αφορούν τμήματα του παχέος εντέρου) σε ενήλικες. Χορηγείται με άλλα φάρμακα που ονομάζονται "χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI" και περιλαμβάνουν "5-φθοριουρακίλη", "φολικό οξύ" και "ιρινοτεκάνη".

Το Cyramza, χορηγείται σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα, σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Cygamza

Μην πάρετε το Cygamza

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ραμουσιρουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που ο καρκίνος στον πνεύμονα εμφανίζει κοιλότητα ή τρύπα, βάσει ακτινολογικών δεδομένων, ή ο καρκίνος στον πνεύμονα είναι κοντά σε μεγάλα αιμοφόρα αγγεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **προτού** πάρετε το Cygamza σε περίπτωση που:

- πάσχετε από οποιαδήποτε πάθηση που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα πήξης του αίματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να παρακολουθεί τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- έχετε καρκίνο στον πνεύμονα και είχατε πρόσφατα αιμορραγία στον πνεύμονα (βήχας με έντοκο κόκκινο αίμα) ή λαμβάνετε συστηματικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που επηρεάζουν την ικανότητα πήξης του αίματος.
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Το Cygamza μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση που έχετε ήδη υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι αυτή θα έχει τεθεί υπό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας με Cygamza. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή πίεσή σας και θα ρυθμίζει ως απαιτείται το φάρμακο που παίρνετε για την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cygamza. Η θεραπεία με Cygamza μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά έως ότου τεθεί υπό έλεγχο με φάρμακα η υψηλή αρτηριακή πίεση ή μπορεί να διακοπεί οριστικά εάν η υψηλή αρτηριακή πίεση δεν μπορέσει να τεθεί υπό επαρκή έλεγχο.
- πρόκειται να υποβληθείτε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή έχετε τραύμα που δεν επουλώνεται ικανοποιητικά μετά από χειρουργική επέμβαση. Το Cygamza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων επούλωσης τραυμάτων. Δεν θα πρέπει να πάρετε το Cygamza για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ενώ ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πότε θα ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία σας. Εάν έχετε τραύμα που δεν επουλώνεται ικανοποιητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση του Cygamza θα διακόπτεται έως ότου το τραύμα επουλωθεί πλήρως.
- πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο ("κίρρωση") και σχετιζόμενες παθήσεις, όπως υπερβολική συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα σας ("ασκίτης"). Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας κρίνεται ότι υπερτερούν των πιθανών κινδύνων στην περίπτωση σας.
- έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Cygamza σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Απευθυνθείτε **αμέσως** στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες) για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα **κατά τη διάρκεια της θεραπείας** με Cygamza ή **οποιαδήποτε στιγμή μετά από αυτή:**

- **Απόφραξη των αρτηριών από θρόμβο** ("αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια"): Το Cygamza μπορεί να προκαλέσει θρόμβους στις αρτηρίες σας. Οι αρτηριακοί θρόμβοι μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής προσβολής ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα συμπτώματα μίας καρδιακής προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος. Τα συμπτώματα

ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνική αιμοδία (μούδιασμα) ή αδυναμία του άνω άκρου, του κάτω άκρου και του προσώπου, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των άλλων, ξαφνική δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού ή ξαφνική ζάλη. Η χορήγηση του Cygamza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε έναν θρόμβο στις αρτηρίες σας.

- **Οπές (τρύπες) στο τοίχωμα του εντέρου σας** ("γαστρεντερική διάτρηση"): Το Cygamza ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης οπών στο τοίχωμα του εντέρου σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, έμετο, πυρετό ή ρίγη. Η χορήγηση του Cygamza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε μία οπή στο τοίχωμα του εντέρου σας.
- **Σοβαρή αιμορραγία:** Το Cygamza ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη ή αλλαγές στο χρώμα των κοπράνων σας. Το Cygamza θα διακόπτεται οριστικά εάν εμφανίσετε σοβαρή αιμορραγία.
- **Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση:** Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας επειδή το Cygamza χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης στάγδην (βλ. παράγραφο 3). Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: αυξημένη μυϊκή τάση, οσφυαλγία, πόνο και/ή σφίξιμο στο στήθος, ρίγη, ερυθρότητα προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό και αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή αιμοδίας (μούδιασμα) στα χέρια ή τα πόδια. Σε σοβαρά περιστατικά, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσχέρεια στην αναπνοή που προκαλείται από στένωση των αεραγωγών, ταχύτερο καρδιακό ρυθμό και αίσθημα λιποθυμίας. Το Cygamza θα διακόπτεται οριστικά εάν εμφανίσετε μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση.
- **Παθολογικές σωληνοειδείς συνδέσεις ή δίοδοι στο εσωτερικό του σώματος** ("συρίγγια"): Το Cygamza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων στο εσωτερικό του σώματος μεταξύ εσωτερικών οργάνων και του δέρματος ή άλλων ιστών. Η χορήγηση Cygamza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε ένα συρίγγιο.
- **Μη φυσιολογική εξέταση ούρων** ("πρωτεϊνουρία"): Το Cygamza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης μη φυσιολογικών επιπέδων λευκώματος στα ούρα. Η χορήγηση του Cygamza ενδέχεται να διακοπεί προσωρινά, έως ότου τα επίπεδα λευκώματος στα ούρα μειωθούν. Κατόπιν η θεραπεία ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση ή διακόπτεται οριστικά αν τα επίπεδα λευκώματος στα ούρα δεν μειωθούν ικανοποιητικά.
- **Φλεγμονή του στόματος** ("στοματίτιδα"): Το Cygamza, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονής του στόματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου στο στόμα, έλκη, άφθες ή οίδημα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να συνταγογραφήσει αγωγή να σας βοηθήσει με τα συμπτώματα.
- **Πυρετός ή Λοίμωξη:** Μπορεί να εμφανίσετε πυρετό 38°C ή περισσότερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας (γιατί ενδέχεται να έχετε λιγότερα λευκοκύτταρα από το φυσιολογικό, κάτι που είναι συχνό). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εφίδρωση ή άλλα συμπτώματα λοίμωξης, όπως πονοκέφαλο, πόνο στα κάτω άκρα ή μειωμένη όρεξη. Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει στο θάνατο.
- **Ηλικιωμένοι με καρκίνο στον πνεύμονα:** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει με προσοχή την πιο κατάλληλη για εσάς θεραπευτική αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cygamza δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Cygamza

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cygamza. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας για να ενημερωθείτε σχετικά με το ποια μέθοδος αντισύλληψης είναι η καλύτερη για εσάς.

Καθώς το Cygamza αναστέλλει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα να μείνετε έγκυος ή να ολοκληρώσετε την εγκυμοσύνη. Μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cygamza, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το όφελος της θεραπείας για εσάς είναι μεγαλύτερο από οποιονδήποτε πιθανό κίνδυνο για εσάς ή το αγέννητο βρέφος σας.

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και αν μπορεί να επηρεάσει το βρέφος που θηλάζει. Γι' αυτό δεν θα πρέπει να θηλάσετε το βρέφος σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cygamza και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν είναι γνωστό το κατά πόσον το Cygamza μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα που επηρεάζει την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανές έως ότου αυτή η επίδραση υποχωρήσει.

Το Cygamza περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει χλωριούχο νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει περίπου 17 mg νατρίου (λιγότερο από 1mmol).

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει περίπου 85 mg νατρίου (3,7 mmol).

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενης νατρίου.

3. Πώς να πάρετε το Cygamza

Αυτή η αντικαρκινική θεραπεία θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο.

Δοσολογία και συχνότητα χορήγησης

Η κατάλληλη ποσότητα του Cygamza που απαιτείται για την αντιμετώπιση της νόσου σας θα υπολογιστεί από το γιατρό σας ή το νοσοκομειακό φαρμακοποιό και εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας.

Η συνιστώμενη δόση του Cygamza για την αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου και του προχωρημένου ορθοκολικού καρκίνου του παχέος εντέρου είναι 8 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη δόση του Cygamza για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα είναι 10 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Ο αριθμός των εγχύσεων που θα σας χορηγηθούν εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα τα συζητήσει όλα αυτά μαζί σας.

Οδός και μέθοδος χορήγησης

Το Cygamza είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ονομάζεται επίσης "στείο πυκνό διάλυμα"). Ένας νοσοκομειακός φαρμακοποιός, νοσοκόμος ή γιατρός θα έχει αραιώσει

το περιεχόμενο του φιαλιδίου με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) πριν από τη χρήση. Αυτό το φάρμακο χορηγείται με τη μορφή έγχυσης στάγδην σε διάστημα περίπου 60 λεπτών.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Μπορεί να σας χορηγηθεί επιπλέον φάρμακο για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μίας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση πριν πάρετε το Cyramza. Εάν εμφανίσετε μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza, θα σας χορηγηθεί προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για όλες τις μελλοντικές εγχύσεις.

Ρυθμίσεις της δόσης

Κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν εμφανίσετε μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το χρονικό διάστημα στο οποίο χορηγείται η έγχυσή σας θα αυξηθεί για το υπόλοιπο της συγκεκριμένης έγχυσης και για όλες τις μελλοντικές εγχύσεις.

Η ποσότητα λευκώματος στα ούρα σας θα ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τη μετρηθείσα τιμή λευκώματος, η χορήγηση του Cyramza μπορεί να διακόπτεται προσωρινά. Όταν η τιμή λευκώματος στα ούρα μειωθεί σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με χαμηλότερη δόση.

Η θεραπεία με Cyramza θα διακοπεί προσωρινά σε περίπτωση που:

- αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση, έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με αντιυπερτασικό φάρμακο
- αναπτύξετε προβλήματα επούλωσης τραύματος, έως ότου το τραύμα επουλωθεί
- υποβληθείτε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, 4 εβδομάδες πριν το χειρουργείο

Η θεραπεία με Cyramza θα διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που:

- αναπτύξετε θρόμβο στις αρτηρίες σας
- αναπτύξετε διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου σας
- εμφανίσετε σοβαρή αιμορραγία
- εμφανίσετε μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
- αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με φάρμακα
- η τιμή του λευκώματος στα ούρα σας είναι υψηλότερη από ένα συγκεκριμένο επίπεδο ή σε περίπτωση που αναπτύξετε σοβαρή νεφρική νόσο (νεφρωσικό σύνδρομο)
- αναπτύξετε συρίγγιο στο εσωτερικό του σώματος μεταξύ εσωτερικών οργάνων και του δέρματος ή άλλων ιστών

Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη

Η πακλιταξέλη και η ντοσεταξέλη χορηγούνται επίσης με ενδοφλέβια έγχυση στάγδην σε διάστημα περίπου 60 λεπτών. Εάν πρόκειται να πάρετε Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη την ίδια ημέρα, το Cyramza, θα χορηγηθεί πρώτα.

Η ποσότητα πακλιταξέλης ή ντοσεταξέλης που απαιτείται εξαρτάται από το εμβαδό της επιφάνειας του σώματός σας. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός θα υπολογίσει το εμβαδό της επιφάνειας του σώματός σας μετρώντας το ύψος και το σωματικό βάρος σας και θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m²) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε εβδομάδα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση της ντοσεταξέλης είναι 75 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m²) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Εάν προέρχετε από την Ανατολική Ασία, μπορεί να λάβετε μειωμένη δόση έναρξης ντοσεταξέλης 60 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m²) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες

Πριν σας χορηγηθεί οποιαδήποτε έγχυση πακλιταξέλης, θα υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις για να διασφαλίζεται ότι ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας είναι επαρκώς υψηλός και ότι η ηπατική λειτουργία σας είναι καλή.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης της πακλιταξέλης ή της ντοσεταξέλης για περισσότερες πληροφορίες.

Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με FOLFIRI

Το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, αφού έχει ολοκληρωθεί η έγχυση του Cyramza. Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που συνιστούν την αγωγή σας, για να δείτε αν είναι κατάλληλα για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, αν υπάρχουν λόγοι που δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε αυτά τα φάρμακα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza (βλ. επίσης **Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Cyramza**):

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- **διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου:** πρόκειται για οπή που δημιουργείται στο στομάχι ή το έντερο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, έμετο, πυρετό ή ρίγη.
- **σοβαρή αιμορραγία στο έντερό σας:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη ή αλλαγές στο χρώμα των κοπράνων σας.
- **θρόμβοι στις αρτηρίες:** οι αρτηριακοί θρόμβοι μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα συμπτώματα μίας καρδιακής προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος. Τα συμπτώματα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνικό μούδιασμα (αιμωδία) ή αδυναμία του άνω άκρου, του κάτω άκρου και του προσώπου, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των άλλων, ξαφνική δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού ή ξαφνική ζάλη.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης)
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- ρινορραγία
- διάρροια
- φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος
- κοιλιακός πόνος
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (αιμοσφαίρια που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- οίδημα (πρήξιμο) των χεριών, των ποδιών και των κάτω άκρων λόγω κατακράτησης υγρών
- λεύκωμα στα ούρα (παθολογική εξέταση ούρων)
- φλεγμονή των βλεννογόνων όπως στο αναπνευστικό και το πεπτικό σύστημα
- πυρετός που συνοδεύεται από χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων
- ερυθρότητα, οίδημα, μούδιασμα/μυρμήγκιασμα ή πόνος και/ή απολέπιση του δέρματος στα χέρια και/ή τα πόδια (ονομάζεται σύνδρομο χεριών-ποδιών)
- χαμηλά επίπεδα μίας πρωτεΐνης στο αίμα που λέγεται λευκωματίνη

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- κεφαλαλγία
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μυϊκή αδυναμία, μυϊκές συσπάσεις ή ανώμαλο καρδιακό ρυθμό
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (υπονατρίαζία), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν κόπωση και σύγχυση ή μυϊκές συσπάσεις
- εξάνθημα
- σοβαρή λοίμωξη (σήψη)
- εντερική απόφραξη, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα και κοιλιακό πόνο

Το Cygamza έχει συνδεθεί με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση.

Το Cygamza μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω, οι μεταβολές αυτές είναι: χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης, καλίου ή νατρίου στο αίμα, ανίχνευση λευκώματος στα ούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Cygamza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου, μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Θα πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Κρατήστε το φιαλίδιο στο κουτί του, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε και μην αναταράσσετε το διάλυμα προς έγχυση. Μη χορηγείτε το διάλυμα εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση χρώματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cygamza

- Η δραστική ουσία είναι η ραμουσιρουμάμπη. Ένα ml του συμυκνώματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 500 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, μονοϋδροχλωρική ιστιδίνη, χλωριούχο νάτριο, γλυκίνη (E640), πολυσορβικό 80 (E433) και ενέσιμο ύδωρ (βλ. παράγραφο 2 "Το Cygamza περιέχει νάτριο").

Εμφάνιση του Cyramza και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ή το στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα.

Το Cyramza διατίθεται στις ακόλουθες συσκευασίες:

- 1 φιαλίδιο των 10 ml
- 2 φιαλίδια των 10 ml
- 1 φιαλίδιο των 50 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Ολλανδία

Παραγωγός

Lilly, S.A.

Avda de la Industria, 30

Alcobendas

28108 Madrid

Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
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 SAS
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 Holdings Limited pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 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

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Μην αναταράσσετε το φιαλίδιο.

Παρασκευάζετε το διάλυμα προς έγχυση με τη χρήση άσηπτης τεχνικής για να διασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Ελέγχετε το περιεχόμενο των φιαλιδίων για την ύπαρξη σωματιδίων και αλλοίωση χρώματος (το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο χωρίς ορατά σωματίδια) πριν από την αραιώση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση χρώματος, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Υπολογίζετε τη δόση και τον όγκο της ραμουσιρουμάμπης που απαιτούνται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση. Τα φιαλίδια περιέχουν είτε 100 mg είτε 500 mg με τη μορφή διαλύματος ραμουσιρουμάμπης 10 mg/ml. Χρησιμοποιείτε μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως μέσο αραιώσης.

Σε περίπτωση χρήσης προγεμισμένου περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Με βάση τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης, αφαιρέστε τον αντίστοιχο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από τον προγεμισμένο περιέκτη διαλύματος 250 ml για ενδοφλέβια έγχυση. Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης στον περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Ο τελικός συνολικός όγκος εντός του περιέκτη θα πρέπει να είναι 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε περίπτωση χρήσης κενού περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης σε έναν κενό περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Προσθέτετε επαρκή ποσότητα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στον περιέκτη έως ότου ο συνολικός όγκος φθάσει τα 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μετά την αραιώση και την παρασκευή, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια, απορρίψτε το διάλυμα προς έγχυση.

Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ραμουσιρουμάμπης παραμένει στο φιαλίδιο, καθώς το προϊόν δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Χορηγείτε μέσω αντλίας έγχυσης. Μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης με φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών μεγέθους 0,22 micron θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την έγχυση και η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.