

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYRAMZA 500 mg/50 mL infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

İnfüzyon için konsantre çözeltinin bir mL'si 10 mg ramucirumab içerir.

Her 50 mL flakon 500 mg ramucirumab içerir.

Ramucirumab rekombinant DNA teknolojisiyle murin (NS0) hücrelerinde üretilen bir insan IgG1 monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Her 50 mL flakon yaklaşık 85 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre).

Konsantre berrak ila hafif opak ve renksiz ila hafif sarı renkte pH'ı 6 olan çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Mide kanseri ve gastroözofagial bileşke (GEJ) adenokarsinomu

CYRAMZA paklitaksel ile kombinasyon halinde, önceki platin ve floropirimidin kemoterapisi sonrasında hastalık progresyonu bulunan ileri evre mide kanseri veya gastroözofagial bileşke adenokarsinomu olan ECOG performans skoru 0-1 olan hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

CYRAMZA, erlotinib ile kombinasyon halinde, ekson 19 delesyonu ve/veya ekson 21 (L858R) epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonlu, ECOG performans durumu 0 veya 1 olan, beyin metastazı olmayan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ve nüks hastalar için adjuvan/neoadjuvan tedavi bitiminden en az 12 ay sonra metastaz gelişen yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Ramucirumab tedavisi onkoloji alanında deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Mide kanseri ve gastroözofajial bileşke (GEJ) adenokarsinomu

Paklitaksel ile kombinasyon halinde CYRAMZA

Ramucirumabın önerilen dozu 28 günlük siklusun 1. ve 15. günlerinde, paklitaksel infüzyonu öncesinde 8 mg/kg'dır. Paklitakselin önerilen dozu 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde yaklaşık 60 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 80 mg/m²'dir. Her bir paklitaksel infüzyonu öncesinde, hastaların karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için tam kan sayımı ve kan kimyası testlerinin yapılması gerekir. Her bir paklitaksel infüzyonu öncesinde yerine getirilmesi gereken kriterler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: Her bir paklitaksel infüzyonu öncesinde yerine getirilmesi gereken kriterler

	Kriterler
Nötrofiller	Gün 1: $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ Gün 8 ve 15: $\geq 1 \times 10^9 / L$
Trombositler	Gün 1: $\geq 100 \times 10^9 / L$ Gün 8 ve 15: $\geq 75 \times 10^9 / L$
Bilirubin	$\leq 1,5 \times$ normal üst sınır (ULN)
Aspartat aminotransferaz (AST) / Alanin aminotransferaz (ALT)	Karaciğer metastazı yoksa: ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN Karaciğer metastazı varsa: ALT/AST $\leq 5 \times$ ULN

EGFR aktive edici mutasyonlu KHDAK tedavisi için erlotinib ile kombinasyon halinde CYRAMZA

Erlotinib ile kombinasyon halinde önerilen ramucirumab dozu iki haftada bir 10 mg/kg'dır. EGFR mutasyon durumu, ramucirumab ve erlotinib ile tedaviye başlamadan önce valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir. Erlotinibin pozolojisi ve uygulama şekli için erlotinibin kısa ürün bilgilerine bakınız.

Tedavi süresi

Tedavinin hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemeyen toksisite görülene kadar sürdürülmesi tavsiye edilir.

Premedikasyon

Ramucirumab infüzyonu öncesinde bir histamin H1 antagonisti (örneğin difenhidramin) ile premedikasyon tavsiye edilir. Hasta Grade 1 veya 2 infüzyon kaynaklı reaksiyon yaşarsa, takip eden tüm infüzyonlar için premedikasyon verilmelidir. Hasta ikinci bir Grade 1 veya 2 infüzyon kaynaklı reaksiyon (IRR) yaşarsa, deksametazon (veya eşdeğeri) uygulanır; sonrasında takip eden infüzyonlar için, aşağıda belirtilen veya eşdeğeri tıbbi ürünlerle premedikasyon uygulanır: Bir intravenöz histamin H1 antagonisti (örneğin difenhidramin hidroklorür), parasetamol ve deksametazon.

Premedikasyon gereklilikleri ve ilave bilgiler için paklitakselin kullanma talimatına bakınız.

Ramucirumabın pozoloji ayarlamaları

İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar

Eğer hasta Grade 1 veya 2 IRR yaşarsa, infüzyon süresince ve takip eden tüm infüzyonlarda ramucirumabın infüzyon hızı % 50 azaltılmalıdır. Grade 3 veya 4 IRR yaşanması halinde ramucirumab hemen ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Hipertansiyon

Hastaların kan basıncı her bir ramucirumab uygulaması öncesinde ölçülmeli ve hastalar klinik olarak endike olduğu şekliyle tedavi edilmelidir. Şiddetli hipertansiyon durumunda, tıbbi tedavi ile kontrol altına alınana kadar ramucirumab tedavisi geçici olarak kesilmelidir. Antihipertansif tedavi ile güvenli şekilde kontrol edilemeyen tıbben anlamlı hipertansiyon olması durumunda, ramucirumab tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Proteinüri

Hastalar ramucirumab tedavisi sırasında proteinürinin gelişimi veya kötüleşmesi yönünden izlenmelidir. İdrarda dipstick protein testinde $\geq 2+$ bulunması halinde 24 saatlik idrar toplama yapılmalıdır. İdrar protein düzeyinin ≥ 2 g/24 saat olması halinde, ramucirumab tedavisinin geçici olarak kesilmesi gerekir. İdrar protein düzeyi bir kez < 2 g/24 saat düzeyine döndüğünde, tedavi azaltılan bir doz düzeyinde (bkz. Tablo 2) sürdürülmelidir. ≥ 2 g/24 saat idrar protein düzeyi yeniden ortaya çıkarsa, ikinci bir doz azaltması yapılması tavsiye edilir (bkz. Tablo 2).

Başlangıç Dozu	CYRAMZA	İlk Azaltılmış Doz:	İkinci Azaltılmış Doz:
	8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
	10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

İdrar protein düzeyinin > 3 g/24 saat olması halinde veya nefrotik sendrom durumunda, ramucirumab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi gerekir.

Elektif cerrahi veya yara iyileşmesinde bozulma

Ramucirumab tedavisi elektif cerrahiden önce en az 4 hafta süreyle geçici olarak kesilmelidir. Ramucirumab tedavisi yara iyileşmesi komplikasyonları olması halinde yara tamamen iyileşene kadar geçici olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kalıcı olarak kesilme

Ramucirumab tedavisi aşağıdaki durumlarda kalıcı olarak kesilmelidir:

Şiddetli arteriyel tromboembolik olaylar (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal perforasyonlar (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli kanama: NCI Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) Grade 3 veya 4 kanama (bkz. Bölüm 4.4).

Spontan fistül gelişimi (bkz. Bölüm 4.4).

Paklitaksel doz ayarlamaları

Hastanın yaşadığı toksisite derecesine uygun şekilde paklitaksel doz azaltmaları uygulanabilir. NCI CTCAE Grade 4 hematolojik toksisitesi veya Grade 3 paklitaksel kaynaklı hematolojik olmayan toksisitede, paklitaksel dozunun takip eden tüm sikluslarda 10 mg/m² oranında düşürülmesi tavsiye edilir. Bu toksik etkilerin devamlılık göstermesi veya yeniden ortaya çıkması halinde 10 mg/m² oranında ikinci bir azaltma yapılması önerilir.

Uygulama şekli:

CYRAMZA intravenöz kullanım içindir. Seyreltme sonrasında, CYRAMZA yaklaşık 60 dakika süreyle intravenöz infüzyon olarak uygulanmaktadır. İntravenöz bolus veya puşe olarak uygulanmamalıdır. Gereken yaklaşık 60 dakikalık infüzyon süresine ulaşmak için, 25 mg/dakika maksimum infüzyon hızı aşılmamalıdır, bunun yerine infüzyon süresi artırılmalıdır. Hasta infüzyon sırasında infüzyon reaksiyonlarına ilişkin işaretler açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4) ve uygun resüsitasyon ekipmanının mevcut olduğundan emin olunmalıdır.

Söz konusu tıbbi ürünün uygulama öncesinde seyreltilmesi hakkındaki talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda CYRAMZA ile yapılan hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. Klinik veriler hafif, orta veya şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını öne sürmektedir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Doz azaltması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda CYRAMZA ile yapılan hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. Klinik veriler hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını öne sürmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ramucirumab uygulamasına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Doz azaltması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

CYRAMZA'nın çocuklarda ve adolesanlardaki (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır. Sınırlı veriler nedeniyle pozoloji konusunda herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Ramucirumabın ileri evre mide kanseri veya gastroözofagial adenokarsinomu endikasyonlarıyla ilişkili pediyatrik popülasyonda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Pivot çalışmalarda, 65 yaş ve üzeri hastaların 65 yaş altındaki hastalara kıyasla advers olaylara yönelik artmış risk taşıdığına dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Doz azaltması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.3. Kontrendikasyonlar

Ramucirumab veya Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

KHDAK hastalarında ramucirumab, tümör kavitasyonu veya majör damarlarda tümör tutulumu var ise kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Arteriyel tromboembolik olaylar

Klinik çalışmalarda miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest, serebrovasküler olay ve serebral iskemi dahil ciddi, bazen de fatal olabilen arteriyel tromboembolik olaylar (ATO’lar) bildirilmiştir. Ramucirumab şiddetli ATO yaşayan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2.).

Gastrointestinal perforasyonlar

Ramucirumab antianjiyojenik bir tedavi olup, gastrointestinal perforasyon riskini artırabilir. Gastrointestinal perforasyon vakaları ramucirumab ile tedavi gören hastalarda rapor edilmiştir. Ramucirumab gastrointestinal perforasyon yaşayan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Şiddetli kanama

Ramucirumab antianjiyojenik bir tedavi olup, şiddetli kanama riskini artırabilir. Ramucirumab Grade 3 veya 4 kanama yaşayan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Kanamaya zemin hazırlayan durumu bulunan hastalarda ve antikoagülanlarla veya kanama riskini artıran diğer eşzamanlı tıbbi ürünler ile tedavi edilen hastalarda kan sayımları ve koagülasyon parametreleri izlenmelidir.

Paklitaksel ile kombinasyon halinde ramucirumab ile tedavi edilen mide kanseri hastalarında fatal olaylar da dahil olmak üzere şiddetli gastrointestinal kanama rapor edilmiştir.

KHDAK’de pulmoner hemoraji

Skuamöz histolojisi olan hastalarda ciddi pulmoner kanama gelişme riski daha yüksektir. Yakın zamanda pulmoner kanaması olan (>2,5 ml veya parlak kırmızı kan) KHDAK hastalarının yanı sıra histolojiden bağımsız temel tümör kavitasyonu kanıtı olan hastalar veya majör kan damarlarının kapandığı veya majör kan damarlarında tümör invazyonu olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. (bkz. Bölüm 4.3). Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar veya anti-platelet ajanlar ile kronik tedavi gören hastalar RELAY KHDAK klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. 325 mg/gün’e kadar dozlarda aspirin kullanımına izin verilmiştir.

İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar

Ramucirumab ile yapılan klinik çalışmalarda infüzyon kaynaklı reaksiyonlar rapor edilmiştir. Olayların büyük çoğunluğu ilk veya ikinci ramucirumab infüzyonu sırasında veya bu infüzyonları takiben ortaya çıkmıştır. Hastalar infüzyon sırasında aşırı duyarlılık belirtileri açısından izlenmelidir. Bulgular arasında ürperme/titrete, sırt ağrısı/spazm, göğüs ağrısı ve/veya daralması, üşüme, cilt kızarması, dispne, hırıltılı solunum, hipoksi ve parestezi yer almıştır. Şiddetli vakalarda bronkospazm, supraventriküler taşikardi ve hipotansiyonu içeren bulgular görülmüştür. Ramucirumab, Grade 3 veya 4 infüzyon kaynaklı reaksiyon yaşayan hastalarda derhal ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hipertansiyon

Ramucirumab alan hastalarda plaseboya kıyasla şiddetli hipertansiyon insidansında artış rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda, hipertansiyon standart antihipertansif tedavisi kullanılarak yönetilmiştir. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar çalışmalarda kapsam dışı bırakılmıştır: Önceden var olan hipertansiyonu kontrol edilene kadar, bu tip hastalarda ramucirumab tedavisi başlatılmamalıdır. Ramucirumab ile tedavi edilen hastaların kan basıncı izlenmelidir. Şiddetli hipertansiyon durumunda tıbbi tedavi ile kontrol sağlanana kadar ramucirumab geçici olarak kesilmelidir. Tıbben anlamlı hipertansiyonun antihipertansif tedavi ile kontrol edilememesi halinde ramucirumab kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Posterior geri dönüşlü (reversibl) ensefalopati sendromu

Ramucirumab alan hastalarda, ölümcül vakalar da dahil olmak üzere posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) vakaları nadiren bildirilmiştir. PRES semptomları nöbet, baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, körlük veya ilişkili hipertansiyon olsun veya olmasın bilinç değişikliklerini içerebilir. PRES teşhisi, beyin görüntüleme (örneğin, manyetik rezonans görüntüleme) ile doğrulanabilir. PRES yaşayan hastalarda ramucirumab kesilmelidir. PRES gelişen ve iyileşen hastalarda ramucirumabı yeniden başlatmanın güvenliliği bilinmemektedir.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

VEGF yolak inhibitörlerinin, hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda kullanılması, anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonları oluşumunu kolaylaştırabilir. CYRAMZA başlamadan önce hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Yara iyileşmesinde bozulma

Ciddi veya iyileşmeyen yaraları olan hastalarda ramucirumab etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlarda yürütülen bir çalışmada, ramucirumab yara iyileşmesini azaltmamıştır. Ancak, ramucirumabın antianjiyojenik bir tedavi olması ve yara iyileşmesini olumsuz etkileme potansiyelinin bulunması nedeniyle, planlanmış cerrahi operasyon öncesinde en az 4 hafta süreyle ramucirumab tedavisi verilmemelidir. Cerrahi müdahalenin ardından ramucirumaba yeniden başlama kararı yeterli yara iyileşmesine ilişkin klinik değerlendirmeye dayalı olmalıdır.

Bir hastanın tedavi sırasında yara iyileşmesi komplikasyonları geliştirmesi halinde, ramucirumab tedavisinin yara tamamen iyileşene kadar kesilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Ramucirumab ciddi karaciğer sirozu (Child-Pugh B veya C), hepatik ensefalopatinin eşlik ettiği sirozu, sirozdan kaynaklanan klinik olarak anlamlı asit veya hepatorenal sendromu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda çok sınırlı etkinlik ve güvenlilik verileri mevcuttur ve ramucirumab yalnızca tedavinin potansiyel yararlarının progresif karaciğer yetmezliğine yönelik potansiyel riske karşı ağır bastığı yönünde değerlendirme yapılması halinde kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği

Ramucirumab klinik çalışmalarında toplanan verilere göre, tek başına kemoterapi veya erlotinib alanlara kıyasla çeşitli kemoterapi rejimleri veya erlotinib ile kombinasyon

halinde ramucirumab alan hastalarda sayısal olarak daha yüksek insidansla kalp yetmezliği bildirilmiştir. Tek ajanlı klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla ramucirumab alan hastalarda bu artmış insidans gözlenmemiştir. Pazarlama sonrasında, çoğunlukla paklitaksel ile kombinasyon halinde ramucirumab için kalp yetmezliği gözlenmiştir. Hastalar tedavi sırasında kalp yetmezliğinin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir ve kalp yetmezliğinin klinik belirti ve semptomları gelişirse tedavinin askıya alınması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Fistül

CYRAMZA ile tedavi edildiklerinde hastalarda fistül gelişme riski artmış olabilir. Ramucirumab tedavisi fistül gelişen hastalarda kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Proteinüri

Ramucirumab alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında proteinüri insidansında artış rapor edilmiştir. Hastalar ramucirumab tedavisi sırasında proteinüri gelişimi veya kötüleşmesi bakımından izlenmelidir. İdrarda dipstick protein testinde $\geq 2+$ bulunması halinde, 24 saatlik idrar toplama yapılmalıdır. İdrar protein düzeyinin ≥ 2 g/24 saat olması halinde, ramucirumab tedavisi geçici olarak kesilmelidir. İdrar protein düzeyi < 2 g/24 saat'e döndüğünde, tedavi azaltılan bir doz seviyesinde sürdürülmelidir. İdrar protein düzeyi yeniden ≥ 2 g/24 saat'e çıkarsa, ikinci bir doz azaltması yapılması tavsiye edilir. İdrar protein düzeyinin > 3 g/24 saat olması halinde veya nefrotik sendrom durumunda, ramucirumab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Stomatit

Kemoterapi ile kombine halde ramucirumab alan hastalar plasebo artı kemoterapi ile tedavi gören hastalarla karşılaştırıldığında stomatit insidansında artış rapor edilmiştir. Stomatit gelişmesi durumunda derhal semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Ramucirumab ile tedavi edilen ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı güvenilirlik verisi bulunmaktadır (kreatinin klirensi 15 ila 29 mL/dak) (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

KHDAK'lı geriyatrik popülasyon

EGFR aktive edici mutasyonlu KHDAK'ın birinci basamak tedavisi için erlotinib ile kombinasyon halinde kullanılan ramucirumab için, 70 yaşın altındaki hastalara kıyasla 70 yaş ve üstü hastalarda, Grade ≥ 3 advers olayların ve tüm Grade'lerdeki ciddi advers olayların insidansı daha yüksektir.

Sodyum kısıtlı diyet

Her 50 ml'lik flakon yaklaşık 85 mg sodyum içerir. Bu, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının yaklaşık % 4'üne eşdeğerdir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ramucirumab ve paklitaksel arasında hiçbir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Paklitakselin farmakokinetiği ramucirumab ile eşzamanlı uygulandığında etkilenmemiştir aynı şekilde ramucirumab farmakokinetiği de paklitaksel ile eşzamanlı uygulandığında

etkilenmemiştir. Ramucirumab ile birlikte uygulandığında erlotinibin farmakokinetiği etkilenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara CYRAMZA tedavisi sırasında hamile kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir ve gebeliğe ve fetusa yönelik potansiyel tehlike hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ramucirumab tedavisi sırasında ve tedavinin son dozundan sonra 3 aya kadar etkin bir kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Ramucirumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebeliğin sürdürülmesi ve fetal gelişim açısından anjiyogenezin kritik olması nedeniyle, ramucirumab uygulamasını takiben anjiyogenez inhibisyonu fetus da dahil olmak üzere gebelik üzerine olumsuz etkilerle sonuçlanabilmektedir. CYRAMZA yalnızca anneye yönelik potansiyel faydaların gebelik sırasında potansiyel riski mazur göstermesi halinde kullanılabilir. Hasta ramucirumab ile tedavi edilirken hamile kalırsa, gebeliğin sürmesine yönelik potansiyel risk ve fetusa yönelik risk hakkında bilgilendirilmelidir. CYRAMZA gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Ramucirumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sütle atılımının ve oral emiliminin düşük olması beklenir. Anne sütüyle beslenen yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemeyeceği için, CYRAMZA ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 3 ay süreyle emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Ramucirumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalara dayanarak, ramucirumab tedavisi sırasında dişi fertilitenin riske girmesi olasıdır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CYRAMZA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya etkisi gözardı edilebilir. Hastaların konsantrasyon ve tepki verme yeteneklerini etkileyen semptomları yaşamaması halinde, etki azalana kadar araç veya makine kullanılmaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ramucirumab tedavisi (sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde) ile ilişkili en ciddi advers reaksiyonlar şunlar olmuştur:

Gastrointestinal perforasyon (bkz. Bölüm 4.4)
Şiddetli gastrointestinal kanama (bkz. Bölüm 4.4)
Arteriyel tromboembolik olaylar (bkz. Bölüm 4.4)
Posterior geri dönüşlü(reversibl) ensefalopati sendromu (bkz. Bölüm 4.4)

Kemoterapi ile kombinasyon halinde ramucirumab ile tedavi edilen hastalarda gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar: Yorgunluk/asteni, nötropeni, diyare, epistaksis ve stomatittir.

Erlotinib ile kombinasyon halinde ramucirumab ile tedavi edilen hastalarda gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar: Enfeksiyonlar, diyare, hipertansiyon, stomatit, proteinüri, saç dökülmesi ve epistaksistir.

Advers İlaç Reaksiyonları (ADR'ler) MedDRA sistem organ sınıfına, sıklığına ve şiddetine göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, ADR'ler azalan şiddet düzeyine göre sıralanmıştır.

Mide kanserinde paklitaksel ile kombinasyon halinde ramucirumab

Aşağıdaki tabloda paklitaksel ile kombinasyon halinde ramucirumabın bir faz 3 mide kanseri çalışması olan RAINBOW çalışmasında ramucirumab ile tedavi edilen hastaların ≥ 5 'inde bildirilen ADR'lerin sıklığı ve şiddeti sunulmaktadır.

Tablo 3: Mide Kanseri için paklitaksel ile kombinasyon halinde ramucirumab alan hastalarda görülen insidans oranı ≥ 5 olan advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık	ADR	CYRAMZA artı paklitaksel (N=327)		Plasebo artı paklitaksel (N=329)	
			Tüm Gradelerde ki toksisiteler	Grade ≥ 3 toksisite (%)	Tüm Gradelerdeki toksisiteler	Grade ≥ 3 toksisite (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni	54,4	40,7	31	18,8
	Çok yaygın	Lökopeni	33,9	17,4	21	6,7
	Çok yaygın	Trombositopeni	13,1	1,5	6,1	1,8
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hipoalbuminemi	11	1,2	4,9	0,9
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Hipertansiyon ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Epistaksis	30,6	0	7	0

Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Gastrointestinal kanama olayları ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Çok yaygın	Stomatit	19,6	0,6	7,3	0,6
	Çok yaygın	Diyare	32,4	3,7	23,1	1,5
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Proteinüri	16,8	1,2	6,1	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk / Asteni	56,9	11,9	43,8	5,5
	Çok yaygın	Periferik ödem	25,1	1,5	13,7	0,6

^a Hipertansif kardiyomiopatiyi içerir.

^b MedDRA tercih edilen terimleri arasında anal kanama, kanamalı diyare, mide kanaması, gastrointestinal kanama, hematemez, hematokezi, hemoroidal kanama, Mallory-Weiss sendromu, melena, özofageal kanama, rektal kanama ve üst gastrointestinal kanama yer alır.

RAINBOW'da ramucirumab artı paklitaksel ile tedavi edilen hastaların \geq % 1'inde ve $<$ % 5'inde rapor edilen klinik ilgisi olan ADR'ler gastrointestinal perforasyon (ramucirumab artı paklitaksel'de %1,2'ye karşı plasebo artı paklitaksel'de % 0,3) ve sepsis (ramucirumab artı paklitaksel'de %3,1'e karşı plasebo artı paklitaksel'de % 1,8) olmuştur.

KHDAK'da erlotinib ile kombinasyon halinde ramucirumab

Tablo 4, EGFR aktive edici mutasyonlu KHDAK'da erlotinib ile kombinasyon halinde ramucirumabın plasebo kontrollü bir faz 3 çalışması olan RELAY çalışmasında ramucirumab ile tedavi edilen hastaların \geq 5'inde bildirilen ADR'lerin sıklığı ve şiddeti sunulmaktadır.

Tablo 4: KHDAK için erlotinib ile kombinasyon halinde ramucirumab alan hastalarda görülen insidans oranı \geq % 5 olan advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Olay	CYRAMZA artı erlotinib (N=221)		Plasebo artı erlotinib (N=225)	
			Tüm Gradelerdeki toksisiteler	Grade \geq 3 toksisite (%)	Tüm Gradelerdeki toksisiteler	Grade \geq 3 toksisite (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Enfeksiyonlar ^a	80,5	17,2	76	6,7
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Trombositopeni	16,3	1,4	2,7	0
	Çok yaygın	Nötropeni	12,7	2,7	8	1,3
	Çok yaygın	Anemi	10	1,8	4,9	0,4
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı	14,9	0,9	7,1	0

Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Hipertansiyon	45,2	23,5	12	5,3
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Epistaksis	33,5	0	12	0
	Yaygın	Pulmoner kanama olayları ^b	6,8	0,5	1,8	0,4
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare	70,1	7,2	71,1	1,3
	Çok yaygın	Stomatit	41,6	1,8	36,4	1,3
	Çok yaygın	Gastrointestinal kanama olayları ^c	10,4	1,4	2,7	0,4
	Yaygın	Diş eti kanaması	8,6	0	1,3	0
Cilt ve cilt-altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Alopesi ^d	33,9	G/D	19,6	G/D
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Proteinüri	34,4	2,7	8,4	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Periferik ödem	22,6	0,9	4,4	0

Kısaltma: G/D= Geçerli değildir.

^a MedDRA tercih edilen terimleri arasında anal kanama, hemoroidal kanama, hematokezi, alt gastrointestinal kanama, rektal kanama, ince bağırsak kanaması, melena, duodenal ülser kanaması ve üst gastrointestinal kanama yer alır.

^b Enfeksiyonlar, sistem organ sınıfı enfeksiyonları ve enfestasyonlarının bir parçası olan tercih edilen tüm terimleri içerir. En yaygın ($\geq 1\%$) Grade ≥ 3 enfeksiyonları arasında pnömoni, selülit, paronşiya, cilt enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu bulunur.

^c MedDRA tercih edilen terimleri arasında hemoptiz, larinjeal kanama, hemotoraks, pulmoner hemoraj yer alır.

^d Grade ≥ 3 CTCAE'de mevcut değildir.

Diğer kaynaklardan advers reaksiyonlar

Tablo 5: Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlama yoluyla rapor edilen ramucirumab ile ilişkili pazarlama sonrası ADR'ler

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)	Hemanjiyom			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Trombotik mikroanjiyopati	
Endokrin hastalıkları	Hipotiroidizm			

Sinir sistemi hastalıkları			Posterior geri dönüşlü (reversibl) ensefalopati sendromu	
Kardiyak hastalıkları				Kalp yetmezliği ^a
Vasküler hastalıklar				Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Disfoni			

^a Pazarlama sonrasında kalp yetmezliği, ramucirumab için çoğunlukla paklitaksel ile kombinasyon halinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

Pediyatrik popülasyon:

I4T-MC-JVDA çalışmasında sadece ramucirumab ile tedavi edilen sınırlı sayıda pediyatrik hastaya dayalı olarak yeni güvenlik endişeleri tanımlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu çalışmadaki bir hastada distal femoral büyüme plakasında progresif genişleme olmuştur. Bu bulgunun büyüme üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYRAMZA, bir Faz 1 çalışmasında maksimum tolere edilen doza ulaşmadan iki haftada bir 10 mg/kg'a kadar olan dozlarda uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, VEGF/VEGFR (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) inhibitörleri

ATC kodu: L01FG02

Etki mekanizması

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Reseptörü 2, VEGF ile indüklenen anjiyogenezin anahtar mediyatörüdür. Ramucirumab insan reseptörü hedefli bir antikor olup, spesifik olarak VEGF reseptörü 2'ye bağlanır ve VEGF-A, VEGF-C ve VEGF-D bağlanmasını bloke eder. Bunun sonucunda, ramucirumab ligandın stimüle ettiği VEGF

Reseptörü 2'nin ve buna ait p44/p42 mitojen aktivasyonlu protein kinazlar, nötralizan ligand uyarımlı proliferasyon ve insan endotelial hücrelerinin migrasyonu da dahil, aşağı akım (downstream) sinyal bileşenlerinin aktivasyonunu inhibe eder.
Klinik etkililik ve güvenilirlik

Mide kanseri:

RAINBOW

RAINBOW CYRAMZA artı paklitaksel'in plasebo artı paklitaksel ile karşılaştırmalı global, randomize, çift-kör bir çalışması olup, antrasiklin ile veya antrasiklin olmaksızın platin ve floropirimidin içeren kemoterapiyi takiben lokal reküran ve rezekte edilemeyen veya metastatik mide kanseri (GEJ adenokarsinomu dahil) bulunan 665 hastada yürütülmüştür. Birincil sonlanım noktası genel sağkalım (OS) ve ikincil sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel yanıt oranıdır (ORR). Hastaların birinci basamak tedavi sırasında veya tedavinin son dozundan sonra 4 ay içerisinde hastalık progresyonu yaşamış olması ve ECOG PS skorunun 0-1 olması gerekmektedir. Hastalar CYRAMZA artı paklitaksel (n=330) veya plasebo artı paklitaksel (n=335) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon coğrafik bölgeye, birinci basamak tedavisinin başlangıcından progresyona kadar geçen süre (<6 ay'a karşı ≥6 ay) ve hastalık ölçülebilirliğine göre sınıflandırılmıştır. 28 günlük bir siklusun her 2 haftasında (1. ve 15. günlerde) intravenöz infüzyon yoluyla 8 mg/kg dozunda CYRAMZA veya plasebo uygulanmıştır. Her 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde intravenöz infüzyon yoluyla 80 mg/m² dozunda paklitaksel uygulanmıştır.

Söz konusu çalışmada randomize edilen hastaların büyük çoğunluğu (% 75) öncesinde antrasiklin olmaksızın platin ve floropirimidin kombinasyon tedavisini almıştır. Geriye kalan hasta grubu (% 25) öncesinde antrasiklin ile birlikte platin ve floropirimidin kombinasyon tedavisini almıştır. Hastaların üçte ikisi hala birinci basamak tedaviyi alırken hastalıkta ilerleme görülmüştür. (% 66,8). Temel hasta demografileri ve hastalık özellikleri kollar arasında genelde dengelenmiştir: Medyan yaş 61'dir; hastaların % 71'i erkektir; % 61'i beyaz, % 35'i Asyalı'dır; ECOG PS skoru hastaların % 39'unda 0, hastaların % 61'inde 1'dir; hastaların % 81'inde ölçülebilir hastalık, % 79'unda mide kanseri ve % 21'inde GEJ adenokarsinomu vardır. Hastaların çoğunluğunda (% 76) birinci basamak tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay içerisinde hastalık ilerlemiştir. CYRAMZA artı paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda medyan tedavi süresi 19 hafta ve plasebo artı paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda medyan tedavi süresi 12 hafta olmuştur. CYRAMZA'nın medyan göreceli doz yoğunluğu % 98,6 ve plasebonunki % 99,6'dır. Paklitaksel'in medyan göreceli doz yoğunluğu CYRAMZA artı paklitaksel kolunda % 87,7 ve plasebo artı paklitaksel kolunda % 93,2'dir. Benzer oranda hasta advers olaylar nedeniyle tedaviye devam etmemiştir: CYRAMZA artı paklitaksel ile tedavi edilen hastaların % 12'si ve buna karşılık plasebo artı paklitaksel ile tedavi edilen hastaların % 11'i. Tedavi sonlandırıldıktan sonra CYRAMZA artı paklitaksel alan hastaların % 47,9'una ve plasebo artı paklitaksel alan hastaların % 46'ına sistemik anti-kanser tedavisi verilmiştir.

Genel sağkalım CYRAMZA artı paklitaksel alan hastalarda, plasebo artı paklitaksel alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir (HR 0,807; % 95 CI: 0,678 ila 0,962; p=0,0169). CYRAMZA artı paklitaksel kolu lehine 2,3 ay medyan sağkalımda bir artış söz konusu olmuştur: CYRAMZA artı paklitaksel kolunda 9,63 ay ve plasebo artı paklitaksel kolunda 7,36 ay. Progresyonsuz sağkalım CYRAMZA artı paklitaksel alan

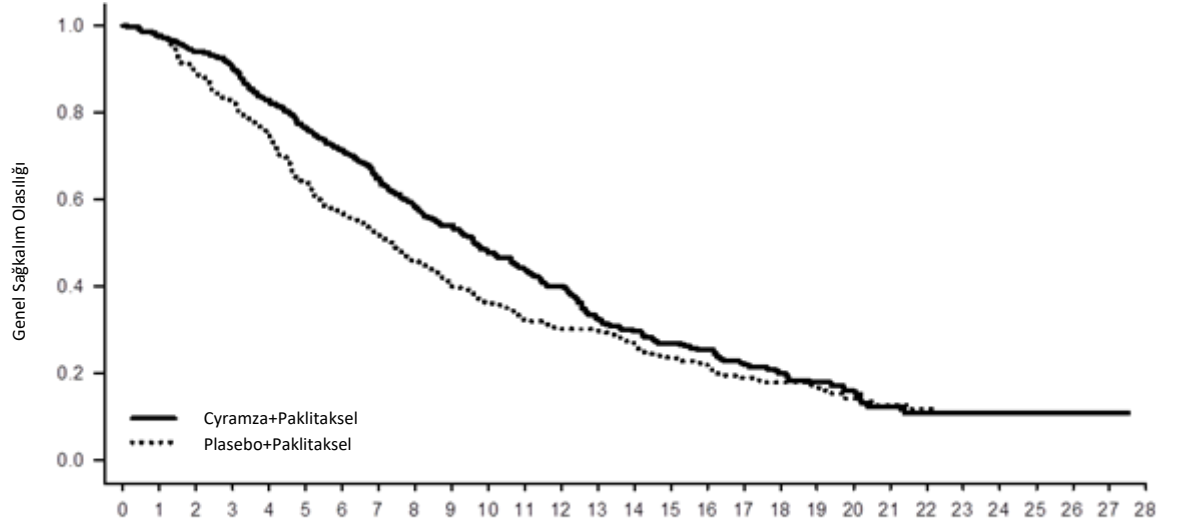
hastalarda, plasebo artı paklitaksel alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir (HR 0,635; % 95 CI: 0,536 ila 0,752; p<0,0001). 1,5 ay medyan PFS'de CYRAMZA artı paklitaksel kolu lehine bir artış olduğu bulunmuştur: CYRAMZA artı paklitaksel kolunda 4,4 ay ve plasebo artı paklitaksel kolunda 2,9 ay. Objektif yanıt oranı [ORR (tam yanıt [CR] + kısmi yanıt [PR])] CYRAMZA artı paklitaksel alan hastalarda, plasebo artı paklitaksel alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir (tahmini risk oranı 2,140; % 95 CI: 1,499 ila 3,160; p=0,0001). CYRAMZA artı paklitaksel kolunda ORR % 27,9 ve plasebo artı paklitaksel kolunda % 16,1'di. OS ve PFS iyileşmeleri yaşa, cinsiyete ve ırka dayalı önceden belirtilmiş alt gruplarda ve diğer çoğu önceden belirtilmiş alt gruplarda tutarlı şekilde gözlenmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Etkililik verilerinin özeti – Tedavisi amaçlanan (ITT) popülasyonu

	CYRAMZA artı paklitaksel N=330	Plasebo artı paklitaksel N=335
Genel sağkalım, ay		
Medyan (% 95 GA)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Tehlike oranı (TO) (% 95 GA)	0,807 (0,678; 0,962)	
Sınıflandırılmış log-sıra p-değeri	0,0169	
Progresyonsuz sağkalım, ay		
Medyan (% 95 GA)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,)
Tehlike oranı (TO) (% 95 GA)	0,635 (0,536; 0,752)	
Sınıflandırılmış log-sıra p-değeri	<0,0001	
Objektif yanıt oranı (TY + KY)		
Oran yüzdesi (% 95 GA)	27,9 (23,3; 33,)	16,1 (12,6; 20,4)
Tahmini risk oranı	2,140 (1,449; 3,160)	
Sınıflandırılmış CMH p-değeri	0,0001	

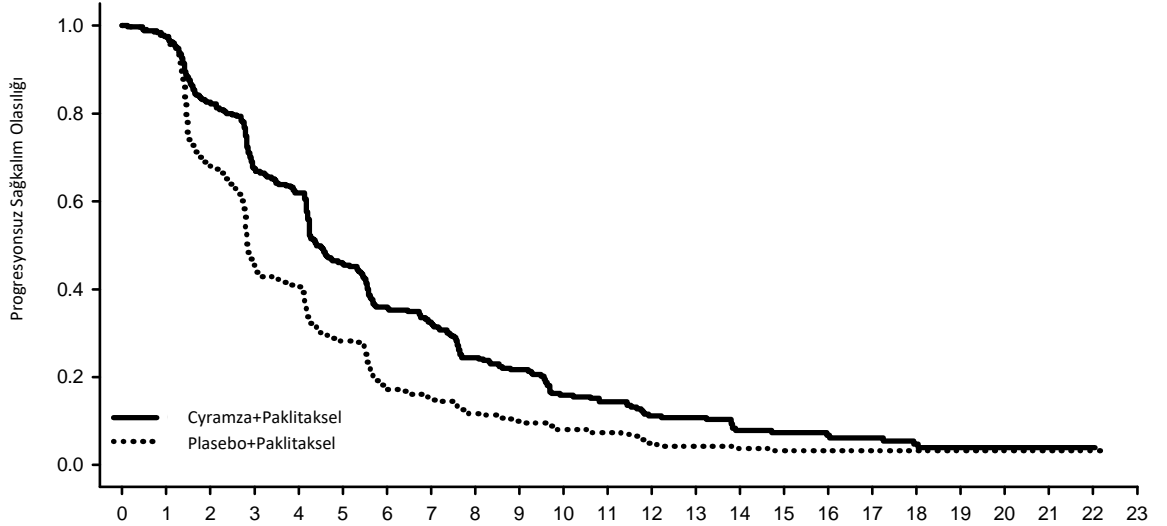
Kısaltmalar: GA (Confidence Interval): Güven aralığı, TY = Tam yanıt, KY= Kısmi yanıt, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

Şekil 1: CYRAMZA artı paklitaksel ve plasebo artı paklitaksel'in RAINBOW'da genel sağkalıma ilişkin karşılaştırmalı Kaplan-Meier eğrileri



Risk Altındaki Hasta Sayısı	Randomizasyondan İtibaren Geçen Süre (ay)																												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Cyramza+Paklitaksel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0														
Plasebo+Paklitaksel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0														

Şekil 2: CYRAMZA artı paklitaksel ve plasebo artı paklitaksel'in RAINBOW'da progresyonsuz sağkalıma ilişkin karşılaştırmalı Kaplan-Meier eğrileri



Risk Altındaki Hasta Sayısı	Randomizasyondan İtibaren Geçen Süre (ay)																								
	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+Paklitaksel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1													
Plasebo+Paklitaksel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3													

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

RELAY

RELAY, CYRAMZA artı erlotinibe karşı plasebo artı erlotinibin, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aktive edici ekson 19 delesyonlu veya ekson 21 (L858R)

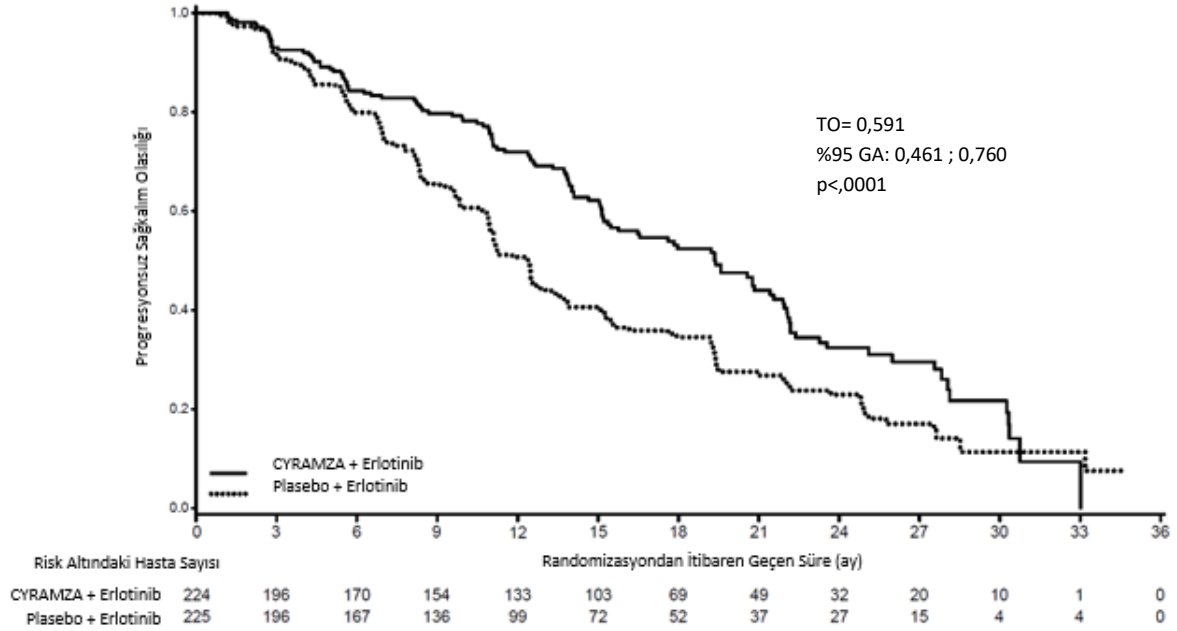
mutasyonlu metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan, çalışma başlangıcından önce tedavi edilmemiş 449 hastanın randomize edildiği (1:1) global, randomize, çift-kör bir faz 3 çalışmasıdır. Uygun hastalar ECOG PS 0 veya 1'dir. MSS metastazı olan veya başlangıçta bilinen T790M EGFR mutasyonları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kanama riski yüksek hastalar ve kaydı izleyen 6 ay içinde herhangi bir arteriyel trombotik olay yaşayanlar da dahil olmak üzere kardiyovasküler olay riski yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Demografik özellikler ve başlangıçtaki özellikler kollar arasında dengelenmiştir. Hastaların % 77'si Asyalı ve % 22'si beyaz ırktandır. CYRAMZA artı erlotinib ile tedavi edilen hastalarda, plasebo artı erlotinib ile tedavi edilen hastalara kıyasla progresyonsuz sağkalımda (PFS) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür (Tablo 7). Ekson 19 delesyonları ve ekson 21 (L858R) substitüsyonu, yaş, ırk (beyaz ırk TO: 0,618, Asyalı TO: 0,638), sigara içenler ve hiç sigara içmeyenler dahil olmak üzere alt gruplar arasında sonuçların tutarlı olduğu gözlenmiştir. Genel sağkalım verileri, nihai PFS analizi sırasında olgunlaşmamıştır (% 17,6 olgunluk). RELAY etkililik sonuçları Tablo 7 ve Şekil 3'de gösterilmektedir.

Tablo 7: RELAY çalışmasının etkililik verilerinin özeti – ITT (tedavisi amaçlanan) popülasyonu

	CYRAMZA artı erlotinib N=224	Plasebo artı erlotinib N=225
Progresyonsuz Sağkalım		
Olay sayısı (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Medyan – ay (% 95 GA)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Tehlike oranı (TO) (% 95 GA)	0,591 (0,461; 0,760)	
Sınıflandırılmış log-sıra p-değeri	<0,0001	
Ara dönem Genel Sağkalım		
Ölüm sayısı (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Medyan – ay (% 95 GA)	NR	NR
Tehlike oranı (% 95 GA)	0,832 (0,532; 1,303)	
Sınıflandırılmış log-sıra p-değeri	0,4209	
Objektif Yanıt Oranı (Tam yanıt + Kısmi yanıt)		
Hız – yüzde (% 95 GA)	76 (70,8; 81,9)	75 (69; 80,3)
TY, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
KY, n (%)	168 (75)	166 (73,8)
Yanıt Süresi	N = 171	N = 168
Olay sayısı (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Medyan – ay (% 95 GA)	18 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Tehlike oranı (TO) (% 95 GA)	0,619 (0,477; 0,805)	
Sınıflandırılmamış log-sıra p-değeri	0,0003	

Kısaltmalar: GA= Güven aralığı, NR= Ulaşılmamıştır, TY = Tam yanıt, KY = Kısmi yanıt. Genel sağkalımı test etmek için hiyerarşik bir test prosedürü uygulanmıştır. Genel sağkalım, yalnızca progresyonsuz sağkalım anlamlı olduğunda test edilmiştir. Her iki sonlanım noktası da alfa- korumalıdır.

Şekil 3: CYRAMZA artı erlotinib ve plasebo artı erlotinibin RELAY’da progresyonsuz sağkalıma ilişkin karşılaştırmalı Kaplan-Meier eğrileri



Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu (PS) ≥ 2 olan hastalar ECOG skoru ≥ 2 olan hastalar pivot çalışmalarında kapsam dışı bırakılmıştır, bu nedenle CYRAMZA'nın bu hasta popülasyonundaki güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir.

İmmünojenisite

RAINBOW ve REGARD isimli iki Faz 3 çalışmasında hastalar anti-ilaç antikorları (ADA'lar) yönünden birden fazla zaman noktasında test edilmiştir. Numuneler 956 hastada test edilmiştir: Ramucirumab ile tedavi edilen 527 hasta ve kontrol tedavisi yapılan 429 hasta. Ramucirumab ile tedavi edilen on bir (% 2,2) hasta ve kontrol tedavisi yapılan iki (% 0,5) hasta ADA geliştirmiştir. ADA görülen hastaların hiçbiri IRR yaşamamıştır. Hiçbir hastada ramucirumaba karşı oluşmuş nötralizan antikorlara rastlanmamıştır. ADA'ların ramucirumabın etkililiği ve güvenliliği üzerine etkilerini değerlendirmek üzere yeterli veri mevcut değildir.

Önerilen Faz 2 dozunu (RP2D) belirlemek için, tek ajan olarak ramucirumabın güvenliliği ve farmakokinetiği (PK), 1 ila 21 yaşları arasındaki pediatrik ve genç yetişkin hastalarda çok merkezli, açık etiketli bir Faz 1 çalışma olan I4T-MC-JVDA'da değerlendirilmiştir. Çalışma 2 bölümden oluşmuştur. Bölüm A'da ramucirumab, tekrarlayan veya dirençli MSS dışı tümörleri olan 23 hastaya her 2 haftada bir 60 dakika boyunca intravenöz olarak 8 mg/kg veya 12 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Maksimum tolere edilen doza

ulaşılamamıştır. RP2D, 2 haftada bir verildiğinde 12 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bölüm B'de, bu popülasyonda tolere edilebilirliğin değerlendirilmesi için nüks eden veya dirençli MSS tümörleri olan 6 hastaya RP2D'de ramucirumab uygulanmıştır. Kısım A veya B'de hiçbir tümör cevabı gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

İki haftada bir uygulanan 8 mg/kg doz kürünü takiben, ramucirumab C_{min} geometrik ortalamaları, ileri evre mide kanseri olan hastaların serumlarında ramucirumabın tek ajan olarak verilen dördüncü ve yedinci doz uygulaması öncesinde sırasıyla 49,5 mikrog/mL (6,3-228 mikrog/mL) ve 74,4 mikrog/mL (13,8-234 mikrog/mL) olarak saptanmıştır.

KHDAK hastalarının serumlarında, 2 haftada bir 10 mg/kg ramucirumab doz rejimini takiben, erlotinib ile kombinasyon halinde verilen ramucirumabın C_{min} geometrik ortalamaları dördüncü ve yedinci dozun uygulanmaları öncesi sırasıyla 68,5 mikrog/mL (20,3-142 mikrog/mL aralığında) ve 85,7 mikrog/mL'dir (36-197 mikrog/mL aralığında).

Emilim:

CYRAMZA intravenöz infüzyon halinde uygulanır. Diğer uygulama yolları ile gerçekleştirilen hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik modeline (PopPK) dayanarak, ramucirumabın kararlı durumda ortalama (% varyasyon katsayısı [% CV]) dağılım hacmi 5,4 L (% 15) olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Ramucirumabın metabolizması incelenmemiştir. Antikorlar başlıca katabolizmayla temizlenmektedir.

Eliminasyon:

PopPK analizine dayanarak, ramucirumabın ortalama klirensi (% CV) 0,015 L/saat (% 30) ve ortalama yarılanma ömrü 14 gündür (% 20).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ramucirumabın 6 mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığındaki farmakokinetiğinde doz oransallığından bariz herhangi bir sapmaya rastlanmamıştır. Ramucirumab için iki haftada bir dozlandığında 1,5'lik akümülyasyon (birikme) oranı gözlenmiştir. PopPK modelinin kullanıldığı simülasyonlara dayanarak kararlı duruma altıncı dozda ulaşılabacaktır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

PopPK analizine dayanarak, ≥ 65 yaş hastalarda < 65 yaş hastalar ile karşılaştırıldığında ramucirumab maruziyetinde herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin ramucirumab farmakokinetiği üzerine etkisinin değerlendirilmesine yönelik yürütülmüş hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. PopPK analizine dayanarak, ramucirumab maruziyeti, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre (kreatinin klirensi

[KrkI] ≥ 90 mL/dak), hafif böbrek yetmezliği (KrkI ≥ 60 ila < 90 mL/dak) ve orta derecede böbrek yetmezliği (KrkI ≥ 30 ila < 60 mL/dak) veya şiddetli böbrek yetmezliği (KrkI 15 ila 29 ml/dak) olan hastalarda benzer bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin ramucirumab farmakokinetiği üzerine etkisinin değerlendirilmesine yönelik yürütölmüş hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. PopPK analizine dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği (NCI kriterleri kullanılarak tanımlandığında, toplam bilirubin $> 1-1,5$ normal üst sınır (ULN) ve herhangi AST veya toplam bilirubin ≤ 1 ULN ve AST $> ULN$) ya da orta seviyede karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $> 1,5-3$ ULN ve herhangi AST) olan hastalardaki ramucirumab maruziyeti, normal karaciğer fonksiyonu (toplam bilirubin ve AST $\leq ULN$) olan hastalardaki maruziyete benzer bulunmuştur. Ramucirumab orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (sırasıyla toplam bilirubin > 3 ULN ve herhangi AST) olan hastalarda incelenmemiştir.

Pediyatrik popöasyon:

8 mg/kg veya 12 mg/kg'lık tek bir dozun veya çoklu dozların ardından MSS tümörleri de dahil olmak üzere refrakter katı tümörleri olan pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda (>12 ay çocuklar ve <21 yaş) ramucirumaba maruziyet, yetişkin hastalarda elde edilen maruziyete benzerdir.

Ayrıca, 12 mg/kg dozun ardından ramucirumab maruziyeti >12 ay ila <21 yaş aralığında benzerdir.

Diğer özel popöasyonlar

PopPK analizine dayanarak, řu eşdeğişken faktörlerin ramucirumab dispoziyonu (emilim, dağılım ve eliminasyon) üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur: Yaş, cinsiyet, ırk, , albümin düzeyleri . Bu ve araştırılan diğer faktörlerin ramucirumab dispoziyonu üzerinde $< \% 20$ etkisi olmuştur. Vücut ağırlığı, ramucirumab farmakokinetiğinde anlamlı bir kovaryat olarak kabul edilmektedir ve vücut ağırlığına dayalı dozlama yaklaşımını desteklemektedir. Bu nedenle, ramucirumab dozajının vücut ağırlığına göre belirlenmesi uygun görölmektedir.

Maruziyet yanıt ilişkileri:

Etkililik

Maruziyet-yanıt analizleri ramucirumabın etkililiğinin tüm pivot çalışmalarında ramucirumab maruziyeti ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. OS ve PFS'deki iyileşmelere göre ölçölen etkililik, her 2 haftada bir verilen 8 mg/kg ramucirumab ve her 3 haftada bir verilen 10 mg/kg ramucirumab ile elde edilen artan ramucirumab maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur. İleri evre mide kanseri için PFS'deki iyileşme, artan ramucirumab maruziyeti ile de ilişkilendirilmiştir.

Güvenlilik

RAINBOW'da, Grade ≥ 3 hipertansiyon, nötropeni ve lökopeni insidansları daha yüksek ramucirumab maruziyeti ile artmıştır.

RELAY’da, Grade ≥ 3 hipertansiyon, ishal, proteinüri ve akneiform dermatit dahil olmak üzere seçilmiş güvenlik sonlanım noktaları için maruziyet-güvenlilik ilişkisi saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ramucirumabın karsinojenite veya genotoksisite potansiyeli açısından test edilmesine yönelik hiçbir hayvan çalışması yapılmamıştır.

Cynomolgus maymununda yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında tanımlanmış hedef organlar böbrek (glomerulonefrit), kemik (kalınlaşma ve epifizbüyüme plakasının anormal endokondral ossifikasyonu (kemikleşmesi)) ve dişi üreme organlarıydı (overlerde ve uterusu ağırlık azalması). Birçok organda minimal Grade enflamasyon ve/veya mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Ramucirumab ile üreme toksisite çalışması yapılmamıştır, ancak hayvan modellerinde anjiyogenez, VEGF ve VEGF Reseptörü 2 ile dişilerde üreme, embriyo-föetal gelişim ve postnatal gelişimin kritik yönleri arasında bağlantı kurulmaktadır. Ramucirumabın etki mekanizmasına dayanarak, hayvanlarda ramucirumabın anjiyogenezi inhibe etmesi ve fertilitate (ovülasyon), plasental gelişim, gelişen fetuslar ve postnatal gelişim üzerinde advers etkilere yol açması muhtemeldir.

Ramucirumabın tek dozu, tam kalınlıkta insizyonel model kullanılan maymunlarda yara iyileşmesini bozmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-Histidin
L-Histidin monohidroklorür
Sodyum klorür
Glisin (E640)
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

CYRAMZA dekstrozu çözeltileri ile uygulanmamalı veya karıştırılmamalıdır.
Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6’da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay.

Seyreltme sonrasında

Gösterildiği şekilde hazırlandığında, CYRAMZA’nın infüzyon çözeltileri hiçbir antimikrobiyal koruyucu içermez.

CYRAMZA’nın enjeksiyonluk 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür içerisindeki kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 2°C - 8°C’de 24 saat süreyle veya 25 °C’de 4 saat süreyle gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden, ürünün hemen kullanılması gerekir. Hemen kullanılmaması halinde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesi koşulları

kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme, kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda gerçekleşmediği sürece, normalde 2°C - 8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu dış ambalajı içerisinde saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltme sonrası saklama koşulları için, bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 mL çözelti, klorobütül kauçuk tıpası, alüminyum conta ve polipropilen kapağı bulunan bir flakon (Tip I cam) içerisinde 1'lik ambalajda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flakonu çalkalamayınız.

Hazırlanan çözeltinin sterilitesinden emin olmak için, infüzyon çözeltisi aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır.

Her flakon yalnızca tek kullanım içindir. Flakonların içeriği seyreltme öncesinde parçacık madde ve renk değişimi açısından incelenmelidir (infüzyon için konsantre çözelti berrak ila hafif opak ve renksiz ila hafif sarı olmalı ve görünür parçacık içermemelidir). Flakonda parçacık madde veya renk değişikliği fark ettiğiniz durumda , flakonu atınız.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması için gerek duyulan ramucirumab dozu ve hacmi hesaplanır. Flakonlar 10 mg/mL ramucirumab çözeltisi olarak 500 mg içeriğe sahiptir. 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi yalnızca seyreltici olarak kullanılır.

Kullanıma hazır intravenöz infüzyon kabının kullanılması durumunda

Hesaplanan ramucirumab hacmine dayalı olarak, kullanıma hazır 250 mL intravenöz kaptan 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinin karşılık gelen hacmi çekilir. Hesaplanan hacimde ramucirumab intravenöz kaba aseptik olarak aktarılır. Kaptaki final toplam hacim 250 mL olmalıdır. Kap yeterli karışmanın sağlandığından emin olunması için dikkatlice ters çevrilir. İnfüzyonluk çözeltiyi DONDURMAYINIZ VE ÇALKALAMAYINIZ. Diğer çözeltilerle SEYRELTMEYİNİZ ve diğer elektrolitler ya da ilaçlarla birlikte infüzyon şeklinde UYGULAMAYINIZ.

Boş intravenöz infüzyon kabının kullanılması durumunda

Ramucirumabın hesaplanan hacmi boş bir intravenöz infüzyon kabı içerisine aseptik olarak aktarılır. Kaba toplam hacim 250 mL olacak şekilde yeterli miktarda 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ilave edilir. Kap yeterli karışmanın sağlandığından emin olunması için dikkatlice ters çevrilir. İnfüzyonluk çözeltiyi DONDURMAYINIZ VE ÇALKALAMAYINIZ. Diğer çözeltilerle SEYRELTMEYİNİZ ve diğer elektrolitler ya da ilaçlarla birlikte infüzyon şeklinde UYGULAMAYINIZ.

Parenteral tıbbi ürünler uygulama öncesinde parçacık madde açısından görsel olarak incelenmelidir. Parçacık madde saptanması halinde, infüzyon çözeltisi atılır.

Söz konusu ürünün hiçbir antimikrobiyal koruyucu içermemesi nedeniyle bir flakonda kalan kullanılmamış ramucirumab atılmalıdır.

İnfüzyon pompası kullanarak uygulayınız.İnfüzyon için protein tutucu 0,22 mikron filtrelili ayrı bir infüzyon hattı kullanılmalıdır ve hattın infüzyon sonunda 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile yıkanması gerekmektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “ Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul
Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2017/158

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ