

## Cyramza

▼ M R EF

Lilly

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml

(Koncentratet är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning)

Monoklonal antikropp

**Aktiv substans:**

Ramucirumab

**ATC-kod:**

L01XC21

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 25 januari 2016.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

### Indikationer

Cyramza i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluropyrimidinbaserad kemoterapi.

Cyramza monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig.

Cyramza i kombination med FOLFIRI (irinotekan, folsyra och 5-fluorouracil) är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (mCRC) med sjukdomsprogression under eller efter behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin.

Cyramza i kombination med docetaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

För patienter med icke-småcellig lungcancer är ramucirumab kontraindicerat där det finns kaviterande tumörer eller där tumören involverar större blodkärl.

## Dosering

Behandling med ramucirumab får endast initieras och kontrolleras av läkare med erfarenhet inom onkologi.

### Dosering

#### **Magsäckscancer och adenokarcinom i gastroesofageala övergången**

*Cyramza i kombination med paklitaxel*

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 8 mg/kg dag 1 och 15 i en 28 dagarscykel, före infusion av paklitaxel. Den rekommenderade dosen paklitaxel är 80 mg/m<sup>2</sup> administrerat som en intravenös infusion under cirka 60 minuter dag 1, 8 och 15 i en 28 dagarscykel. Före varje infusion av paklitaxel ska fullständig blodkroppsräkning och blodkemi utföras för att utvärdera leverfunktion. Kriterier som ska vara uppfyllda före varje infusion av paklitaxel anges i tabell 1.

Tabell 1: Kriterier som ska vara uppfyllda före administrering av paklitaxel

	Kriterier
Neutrofiler	Dag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dag 8 och 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocyter	Dag 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dag 8 och 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	$< 1,5 \times$ övre normalgränsen (ULN)
Aspartataminotransferas (ASAT)/ Alaninaminotransferas (ALAT)	Inga levermetastaser: ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN Levermetastaser: ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN

#### *Cyramza som monoterapi*

Den rekommenderade dosen ramucirumab som monoterapi är 8 mg/kg varannan vecka.

#### *Kolorektal cancer*

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 8 mg/kg varannan vecka administrerat som en intravenös infusion, före administrering av FOLFIRI. Före kemoterapi ska fullständig blodkroppsräkning utföras. Kriterier som ska vara uppfyllda före infusion av FOLFIRI anges i tabell 2.

Tabell 2: Kriterier som ska vara uppfyllda före administrering av FOLFIRI

	Kriterier
Neutrofiler	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocyter	$\geq 100 \times 10^9/l$
Kemoterapirelaterad gastro-intestinal toxicitet	$\leq$ Grad 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

### *Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)*

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 10 mg/kg dag 1 i en 21-dagarscykel, före infusion av docetaxel. Den rekommenderade dosen docetaxel är 75 mg/m<sup>2</sup> administrerat som en intravenös infusion under cirka 60 minuter dag 1 i en 21-dagarscykel. För patienter med östasiatiskt ursprung bör en reducerad startdos av docetaxel på 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1 i en 21-dagarscykel övervägas. Se produktresumén för docetaxel för specifika doseringsrekommendationer.

### *Behandlingstid*

Behandlingen bör pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att oacceptabel toxicitet inträffar.

### *Premedicinering*

Premedicinering med en histamin H1 antagonist (t.ex. difenhydramin) före infusion av ramucirumab rekommenderas. Om en patient drabbas av en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 måste premedicinering ges vid alla efterföljande infusioner. Om en patient drabbas av en andra infusionsrelaterad reaktion (IRR) av grad 1 eller 2 ska dexametason (eller motsvarande) administreras. Därefter ska premedicinering med följande eller motsvarande läkemedel ges vid efterföljande infusioner: en intravenös H1 antagonist (t.ex. difenhydraminhydroklorid), paracetamol och dexametason.

Se produktresumén för paklitaxel, för substanserna som ingår i FOLFIRI och för docetaxel för behov av premedicinering och ytterligare information.

### *Dosjusteringar för ramucirumab*

#### *Infusionsrelaterade reaktioner*

Infusionshastigheten för ramucirumab ska sänkas med 50 % under den tid infusionen pågår och vid alla efterföljande infusioner om patienten drabbas av en IRR av grad 1 eller 2. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent vid en IRR av grad 3 eller 4.

#### *Hypertoni*

Patienternas blodtryck ska övervakas före varje administrering av ramucirumab och behandlas enligt klinisk indikation. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt vid allvarlig hypertoni, tills hypertonin är under kontroll med läkemedel. Om en medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras på ett säkert sätt med antihypertensiv behandling, ska behandlingen med ramucirumab sättas ut permanent.

#### *Proteinuri*

Patienterna ska följas med avseende på utveckling av eller försämring av proteinuri under behandling med ramucirumab. Om proteinnivån i urin är  $\geq 2+$  på en urinsticka ska dygnsurin samlas in. Behandling med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt om proteinnivån i urin är  $\geq 2$  g/dygn. När proteinnivån i urin har återgått till  $< 2$  g/dygn ska behandlingen återupptas med en reducerad dos (se Tabell 3). En andra dosreduktion (se Tabell 3) rekommenderas om en proteinnivån i urin på  $\geq 2$  g/dygn återkommer.

Behandling med ramucirumab ska sättas ut permanent om proteinnivån i urin är  $> 3$  g/dygn eller vid nefrotiskt syndrom.

**Tabell 3: Dosreduktion av ramucirumab vid proteinuri**

Initial dos ramucirumab:	Första dosreduktion till:	Andra dosreduktion till:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg

10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg
----------	---------	---------

#### Elektiv kirurgi eller försämrad sårläkning

Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt under minst 4 veckor före elektiv kirurgi.

Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt vid sårläkningskomplikationer, tills såret är helt läkt.

#### Behandling med ramucirumab ska sättas ut permanent vid:

Allvarliga arteriella tromboemboliska händelser

Gastrointestinala perforationer

Allvarlig blödning: Blödning av grad 3 eller 4 enligt NCI CTCAE

Spontan utveckling av en fistel

#### Dosjusteringar av paklitaxel

Dosjusteringar av paklitaxel kan ske baserat på den grad av toxicitet som patienten upplever. Vid hematologisk toxicitet av grad 4 eller paklitaxelrelaterade icke hematologisk toxicitet av grad 3 enligt NCI CTCAE, bör dosen paklitaxel reduceras med 10 mg/m<sup>2</sup> för alla efterföljande cykler. En andra reduktion på 10 mg/m<sup>2</sup> rekommenderas om dessa toxiciteter kvarstår eller återkommer.

#### Dosjusteringar av FOLFIRI

Dosjusteringar för var och en av de substanser som ingår i FOLFIRI kan ske vid specifika toxiciteter.

Dosjustering av varje ingående substans i FOLFIRI skall ske oberoende av övriga substanser enligt det som anges i tabell 4. I tabell 5 anges information om dosfördröjning och dosreduktioner vid nästkommande cykel för de substanser som ingår i FOLFIRI, baserat på maximal grad av specifika biverkningar.

**Tabell 4: Dosreduktion av FOLFIRI**

FOLFIRI substans <sup>a</sup>	Dosnivå			
	Initial dos	-1	-2	-3
Irinotekan	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
5-FU bolus	400 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>
5-FU infusion	2400 mg/m <sup>2</sup> över 46-48 timmar	2000 mg/m <sup>2</sup> över 46-48 timmar	1600 mg/m <sup>2</sup> över 46-48 timmar	1200 mg/m <sup>2</sup> över 46-48 timmar

<sup>a</sup> 5-FU = 5-fluorouracil.

**Tabell 5: Dosjustering av substanserna i FOLFIRI på grund av specifika biverkningar**

Biverkning	NCI CTCAE grad	Dosjustering vid dag 1 av nästkommande cykel efter biverkning
Diarré	2	Om diarrén har minskat till grad ≤1, minska 5-FU med en dosnivå. Vid återkommande diarré av grad 2, minska 5-FU och irinotekan med en dosnivå.
	3	Om diarrén har minskat till grad ≤1, minska 5-FU och irinotekan med en dosnivå.
	4	Om diarrén har minskat till grad ≤1, minska 5-FU och irinotekan med två dosnivåer.

		Om en grad 4 diarré inte minskar till grad $\leq 1$ , avbryt 5-FU och irinotekan i maximalt 28*dagar tills besvären minskat till grad $\leq 1$ .	
Neutropeni eller trombocytopeni		Hematologiska kriterier i tabell 2 är uppfyllda	Hematologiska kriterier i tabell 2 är <b>inte</b> uppfyllda
	2	Ingen dosjustering.	Minska 5-FU <b>och</b> irinotekan med en dosnivå.
	3	Minska 5-FU <b>och</b> irinotekan med en dosnivå.	Fördröj 5-FU <b>och</b> irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad $\leq 1$ , minska därefter 5-FU <b>och</b> irinotekan med en dosnivå.
	4	Minska 5-FU <b>och</b> irinotekan med två dosnivåer.	Fördröj 5-FU <b>och</b> irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad $\leq 1$ , minska därefter 5-FU <b>och</b> irinotekan med två dosnivåer.
Stomatit/Mukosit	2	Om stomatit/mukosit har minskat till grad $\leq 1$ , minska 5-FU med en dosnivå. Vid återkommande stomatit av grad 2, minska 5-FU med två dosnivåer.	
	3	Om stomatit/mukosit har minskat till grad $\leq 1$ , minska 5-FU med en dosnivå. Om mukosit/stomatit av grad 3 inte minskar till grad $\leq 1$ , fördröj 5-FU i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad $\leq 1$ , minska därefter 5-FU med två dosnivåer.	
	4	Avbryt 5-FU i maximalt 28*dagar tills besvären minskat till grad $\leq 1$ , minska därefter 5-FU med två dosnivåer.	
Febril neutropeni		Hematologiska kriterier i tabell 2 är uppfyllda och febern har gått ner	Hematologiska kriterier i tabell 2 är <b>inte</b> uppfyllda och febern har gått ner
		Minska 5-FU <b>och</b> irinotekan med två dosnivåer.	Fördröj 5-FU <b>och</b> irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad $\leq 1$ , minska därefter 5-FU <b>och</b> irinotekan med två dosnivåer. Överväg användning av kolonistimulerande faktor före nästkommande cykel.

\*28-dagars perioden börjar på dag 1 av nästkommande cykel efter biverkningen.

*Dosjusteringar av docetaxel*

Dosminskning av docetaxel kan ske baserat på den grad av toxicitet som patienten upplever. Patienter som utvecklar antingen febril neutropeni, neutrofiler  $<500$  celler/ $\text{mm}^3$  i mer än 1 vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller annan icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4 under behandling med docetaxel ska ha uppehåll i behandlingen tills toxiciteten avtagit. Det är rekommenderat att dosen docetaxel reduceras med  $10 \text{ mg/m}^2$  för alla efterföljande cykler. En andra dosreduktion på  $15 \text{ mg/m}^2$  rekommenderas om dessa toxiciteter kvarstår eller återkommer. I detta fall bör patienter med östasiatiskt ursprung som fått en startdos på  $60 \text{ mg/m}^2$  avbryta docetaxelbehandlingen (se Dosering).

### *Särskilda patientgrupper*

#### *Äldre*

I de pivotala studierna finns det begränsad evidens för att patienter som är 65 år eller äldre löper ökad risk för biverkningar jämfört med patienter som är under 65 år. Dosreduktion rekommenderas inte.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Inga specifika studier med Cyramza har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Kliniska data tyder på att inga dosjusteringar krävs hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Ingen dosreduktion rekommenderas.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Inga specifika studier med Cyramza har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Kliniska data tyder på att inga dosjusteringar krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det saknas data på administrering av ramucirumab till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosreduktion rekommenderas.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Cyramza för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av ramucirumab för en pediatrisk population för indikationerna avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången, adenokarcinom i kolon och rektum och lungcancer.

### **Administreringsätt**

Efter spädning administreras Cyramza som en intravenös infusion under cirka 60 minuter. Läkemedlet bör inte administreras som en intravenös bolus eller push. För att uppnå önskad infusionsstid på cirka 60 minuter, ska den maximala infusionshastigheten på  $25 \text{ mg/minut}$  inte överskridas, istället ska infusionstiden ökas. Patienten ska övervakas under infusionen för tecken på infusionsrelaterade reaktioner och lämplig akututrustning ska finnas till hands.

### **Varningar och försiktighet**

#### *Arteriella tromboemboliska händelser*

Allvarliga, ibland dödliga, arteriella tromboemboliska händelser (ATE), t.ex. hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, cerebrovaskulär händelse och cerebral ischemi har rapporterats i kliniska studier. Ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig ATE.

#### *Gastrointestinal perforation*

Ramucirumab är en antiangiogenetisk behandling som kan öka risken för gastrointestinala perforationer. Fall av gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlas med ramucirumab. Ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en gastrointestinal perforation.

### *Allvarlig blödning*

Ramucirumab är en antiangiogenetisk behandling som kan öka risken för allvarlig blödning. Ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en blödning av grad 3 eller 4. Blodkroppsräkning och koagulationsparametrar ska övervakas hos patienter med tillstånd som predisponerar för blödning, och hos patienter som behandlas med antikoagulantia eller andra samtidigt läkemedel som ökar blödningsrisken.

Allvarlig gastrointestinal blödning, inklusive dödsfall, har rapporterats hos patienter med magsäckscancer som behandlats med ramucirumab i kombination med paklitaxel och hos patienter med metastaserad kolorektal cancer som behandlats med ramucirumab i kombination med FOLFIRI.

### *Pulmonell blödning vid NSCLC*

Patienter med skivepitelcancer löper högre risk att utveckla allvarlig pulmonell blödning, dock observerades ingen större mängd pulmonella blödningar av grad 5 för de ramucirumabbehandlade patienterna med skivepitelcancer i REVEL. Patienter med NSCLC som nyligen haft pulmonell blödning (> 2,5 ml eller klarrött blod) samt patienter med tecken på kaviterande tumör, oavsett histologi, eller de med bevis på tumörinvasion eller inneslutning av större blodkärl har exkluderats från kliniska studier. Patienter som fick någon form av antikoagulantia och/eller kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller andra läkemedel för att förhindra blodpropp exkluderades från REVEL NSCLC klinisk prövning. Acetylsalicylsyra i doser upp till 325 mg/dag var tillåtet.

### *Infusionsrelaterade reaktioner*

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats i kliniska studier med ramucirumab. De flesta inträffade under eller efter den första eller andra infusionen av ramucirumab. Patienterna ska övervakas under infusionen för tecken på överkänslighet. Symtomen omfattade stelhet/tremor, ryggvärk/spasmer, bröstsmärta och/eller trånghet i bröstet, frossa, blodvallning, dyspné, väsande andning, hypoxi och parestesi. Vid allvarliga fall omfattade symtomen bronkospasm, supraventrikulär takykardi och hypotension. Ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en IRR av grad 3 eller 4.

### *Hypertoni*

En ökad incidens av allvarlig hypertoni har rapporterats hos patienter som får ramucirumab jämfört med placebo. I de flesta fall behandlades hypertonin med vanlig antihypertensiv behandling. Patienter med okontrollerad hypertoni var exkluderade från studierna och behandling med ramucirumab ska inte påbörjas hos dessa patienter innan deras befintliga hypertoni är under kontroll. Blodtrycket ska kontrolleras hos patienter som behandlas med ramucirumab. Ramucirumab ska tillfälligt sättas ut vid allvarlig hypertoni, tills hypertonin är under kontroll med läkemedel. Ramucirumab ska sättas ut permanent om medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras med antihypertensiv behandling.

### *Försämrad sårläkning*

Effekten av ramucirumab har inte utvärderats hos patienter med allvarliga eller svårläkta sår. I en studie utförd på djur försämrade inte ramucirumab sårläkning. Eftersom ramucirumab är en antiangiogenetisk behandling och det finns en risk att det har en negativ effekt på sårläkning, ska ramucirumab sättas ut minst 4 veckor före en planerad operation. Beslutet att återinsätta ramucirumab efter ett kirurgiskt ingrepp ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårläkning.

Om patienten utvecklar sårläkningskomplikationer under behandling, ska ramucirumab sättas ut tills såret är helt läkt.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ramucirumab ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig levercirros (Child Pugh B eller C), cirros med leverencefalopati, kliniskt signifikant ascites på grund av cirros eller hepatorenalt syndrom. Hos dessa patienter ska ramucirumab bara användas om de eventuella fördelarna av behandlingen bedöms uppväga den eventuella risken för progressiv leversvikt.

#### *Fistel*

Patienter kan löpa ökad risk att utveckla en fistel vid behandling med Cyramza. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar en fistel.

#### *Proteinuri*

En ökad incidens av proteinuri var rapporterat från patienter som fick ramucirumab jämfört med placebo. Patienter ska följas med avseende på utveckling eller försämring av proteinuri under behandling med ramucirumab. Om proteinnivån i urin är  $\geq 2+$  på en urinsticka ska dygnsurin samlas in. Behandling med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt om proteinnivån i urin är  $\geq 2$  g/dygn. När proteinnivån i urin har återgått till  $< 2$  g/dygn ska behandlingen med ramucirumab återupptas med en reducerad dos. En andra dosreduktion rekommenderas om proteinnivån i urin på  $\geq 2$  g/dygn återkommer. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut permanent om proteinnivån i urin är  $> 3$  g/dygn eller vid nefrotiskt syndrom.

#### *Stomatit*

En ökad incidens av stomatit rapporterades hos patienter som behandlades med ramucirumab i kombination med kemoterapi jämfört med patienter som behandlades med placebo plus kemoterapi. Symtomatisk behandling skall sättas in omedelbart om stomatit uppstår.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns begränsade data tillgängliga avseende säkerheten för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) som behandlas med ramucirumab.

#### *Saltfattig kost*

En injektionsflaska à 10 ml innehåller cirka 17 mg natrium och en injektionsflaska à 50 ml innehåller cirka 85 mg natrium. Detta ska beaktas hos patienter som står på en saltfattig kost.

#### *Äldre med NSCLC*

En trend mot mindre effekt med stigande ålder har observerats hos patienter som behandlats med ramucirumab plus docetaxel för behandling av avancerad NSCLC med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi.

Komorbidity förknippad med hög ålder, allmäntillstånd och den sannolika tolerabiliteten för kemoterapi skall därför noggrant utvärderas innan behandlingen inleds hos äldre.

## **Interaktioner**

Inga läkemedelsinteraktioner har observerats mellan ramucirumab och paklitaxel. Farmakokinetiken för paklitaxel påverkades inte vid samtidig administrering med ramucirumab och farmakokinetiken för ramucirumab påverkades inte vid samtidig administrering med paklitaxel. Farmakokinetiken för irinotekan och dess aktiva metabolit, SN-38 påverkades inte vid samtidig administrering med ramucirumab. Farmakokinetiken för docetaxel påverkades inte vid samtidig administrering med ramucirumab.

## **Graviditet**

Kategori D.

*Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor*



Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida under den period de behandlas med Cyramza och ska informeras om den eventuella risken för graviditeten och fostret. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter den sista dosen av ramucirumab.

### *Graviditet*

Det finns inga data från användningen av ramucirumab hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Eftersom angiogenes är viktig för graviditet och fosterutveckling, kan hämning av angiogenes efter administrering av ramucirumab medföra negativa effekter på graviditeten, inklusive på fostret. Cyramza ska bara användas om den eventuella nyttan för mamman överväger den eventuella risken under graviditeten. Om kvinnan blir gravid under behandling med ramucirumab, ska hon informeras om den eventuella risken för graviditeten och risken för fostret. Cyramza rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## **Amning**

Grupp IVa.

Det är okänt om ramucirumab utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring i bröstmjolk och oral absorption förväntas vara låga. Eftersom en risk för det nyfödda barnet inte kan uteslutas, ska amningen upphöra under behandling med Cyramza och minst 3 månader efter den sista dosen.

## **Fertilitet**

Det finns inga data på effekten av ramucirumab på fertiliteten hos människa. Baserat på djurstudier är det sannolikt att kvinnlig fertilitet påverkas under behandling med ramucirumab.

## **Trafik**

Cyramza har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienterna drabbas av symtom som påverkar deras förmåga att koncentrera sig bör de inte köra bil eller använda maskiner förrän effekterna avtar.

## **Biverkningar**

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

De allvarligaste biverkningarna som förknippades med behandling med ramucirumab (som monoterapi eller i kombination med cytotoxisk kemoterapi) var:

- Gastrointestinal perforation
- Allvarlig gastrointestinal blödning
- Arteriella tromboemboliska händelser

De vanligaste biverkningarna observerade hos patienter behandlade med ramucirumab är: neutropeni, trötthet/asteni, leukopeni, näsblödning, diarré och stomatit.

### *Lista över biverkningar i tabellform*

Biverkningar som rapporterats hos patienter med avancerad magsäckscancer, metastaserad kolorektal cancer eller NSCLC anges nedan enligt MedDRA:s organsystem, frekvens och svårighetsgrad. Följande system används för att klassificera frekvens:

- Mycket vanliga ( $\geq 10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $1/10\ 000$ )

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

## Magsäckscancer

### Ramucirumab i kombination med paklitaxel

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningar baserade på resultat från RAINBOW, en fas 3 studie på vuxna patienter med avancerad magsäckscancer randomiserade till behandling med ramucirumab i kombination med paklitaxel eller placebo plus paklitaxel.

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos  $\geq 5\%$  av patienterna behandlade med ramucirumab i RAINBOW

Organsystem	Frekvens	Biverkning	Cyramza plus paklitaxel (N=327)		Placebo plus paklitaxel (N=329)	
			Toxicitet alla grader (%)	Grad $\geq 3$ toxicitet (%)	Toxicitet alla grader (%)	Grad $\geq 3$ toxicitet (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	54,4	40,7	31,0	18,8
	Mycket vanliga	Leukopeni	33,9	17,4	21,0	6,7
	Mycket vanliga	Trombocytopeni	13,1	1,5	6,1	1,8
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypoalbuminemi	11,0	1,2	4,9	0,9
Vaskulär sjukdom	Mycket vanliga	Hypertoni <sup>a</sup>	25,1	14,7	5,8	2,7
Andningsvägar, bröstkörtlar och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning	30,6	0,0	7,0	0,0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala blödningar <sup>b</sup>	10,1	3,7	6,1	1,5
	Mycket vanliga	Stomatit	19,6	0,6	7,3	0,6
	Mycket vanliga	Diarré	32,4	3,7	23,1	1,5
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri	16,8	1,2	6,1	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Mycket vanliga	Trötthet/asteni	56,9	11,9	43,8	5,5
	Mycket vanliga	Perifert ödem	25,1	1,5	13,7	0,6

<sup>a</sup>Inkluderar hypertensiv kardiomyopati.

<sup>b</sup>MedDRA termer inkluderade anal blödning, diarré med blödning, magblödning, gastrointestinal blödning, hematemes, hematochezi, hemorrojdblödning, Mallory Weiss syndrom, melena, esofagal blödning, rektal blödning och övre gastrointestinal blödning.

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos  $\geq 1$  % och  $< 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab plus paklitaxel i RAINBOW var gastrointestinal perforation (1,2 % ramucirumab plus paklitaxel jämfört med 0,3 % för placebo plus paklitaxel) och sepsis (3,1 % ramucirumab plus paklitaxel jämfört med 1,8 % för placebo plus paklitaxel).

#### *Ramucirumab i monoterapi*

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningarna baserade på resultat från REGARD, en fas 3 studie på vuxna patienter med avancerad magsäckscancer randomiserade till behandling med ramucirumab som monoterapi plus bästa understödjande vård (Best Supportive Care, BSC) eller placebo plus BSC.

Tabell 7 Biverkningar rapporterade hos  $\geq 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab i REGARD

Organsystem	Frekvens	Biverkning <sup>a,b</sup>	Cyramza (N=236)		Placebo (N=115)	
			Toxicitet alla grader <sup>c</sup> (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi <sup>d</sup>	5,9	2,1	5,2	0,9
	Vanliga	Hyponatremi	5,5	3,4	1,7	0,9
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk	9,3	0	3,5	0
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni <sup>e</sup>	16,1	7,6	7,8	2,6
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor <sup>f</sup>	28,8	5,9	27,8	2,6
	Mycket vanliga	Diarré	14,4	0,8	8,7	1,7

<sup>a</sup>MedDRA term (Version 15.0).

<sup>b</sup>Inga biverkningar av grad 5 sågs för Cyramza. En hypokalemi och en hyponatremi av grad 4 inträffade.

<sup>c</sup>Se NCI CTCAE:s kriterier (Version 4.0) för varje grad av toxicitet.

<sup>d</sup>MedDRA termer inkluderade minskad kaliumnivå i blodet och hypokalemi.

<sup>e</sup>MedDRA termer inkluderade ökat blodtryck och hypertoni.

<sup>f</sup>MedDRA termer inkluderade buksmärtor, smärta i övre och nedre delen av buken och leversmärtor.

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos  $\geq 1$  % och  $< 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab i REGARD var: neutropeni, arteriella tromboemboliska händelser, tarmobstruktion, näsblödning och utslag.

Kliniskt relevanta biverkningar (inklusive grad  $\geq 3$ ) som förknippades med antiangiogen behandling och observerades hos patienter behandlade med ramucirumab i kliniska studier var: gastrointestinala perforationer, infusionsrelaterade reaktioner och proteinuri.

#### Kolorektal cancer

##### *Ramucirumab i kombination med FOLFIRI*

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningar baserade på resultat från RAISE, en fas 3-studie på vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer randomiserade till behandling med ramucirumab plus FOLFIRI eller placebo plus FOLFIRI.

Tabell 8: Biverkningar rapporterade hos  $\geq 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab i RAISE

Organsystem	Frekvens	Biverkning	Cyramza plus FOLFIRI (N=529)		Placebo plus FOLFIRI (N=528)	
			Toxicitet alla grader (%)	Grad $\geq 3$ toxicitet (%)	Toxicitet alla grader (%)	Grad $\geq 3$ toxicitet (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	58,8	38,4	45,6	23,3
	Mycket vanliga	Trombocytopeni	28,4	3,0	13,6	0,8
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypoalbuminemi	5,9	1,1	1,9	0,0
Vaskulär sjukdom	Mycket vanliga	Hypertoni	26,1	11,2	8,5	2,8
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning	33,5	0,0	15,0	0,0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala blödningar	12,3	1,9	6,8	1,1
	Mycket vanliga	Stomatit	30,8	3,8	20,8	2,3
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri <sup>a</sup>	17,0	3,0	4,5	0,2
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom	12,9	1,1	5,5	0,4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Mycket vanliga	Perifert ödem	20,4	0,2	9,1	0,0

<sup>a</sup> Inkluderar fall av nefrotiskt syndrom.

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos  $\geq 1$  % och  $< 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab plus FOLFIRI i RAISE: gastrointestinal perforation (1,7 % ramucirumab plus FOLFIRI jämfört med 0,6 % för placebo plus FOLFIRI).

För patienter i RAISE-studien med metastaserad kolorektal cancer som behandlades med ramucirumab plus FOLFIRI var den mest förekommande ( $\geq 1\%$ ) biverkningen som ledde till avbrytande av ramucirumab proteinuri (1,5 %). De mest förekommande ( $\geq 1\%$ ) biverkningarna som ledde till avbrytande av en eller flera komponenter i FOLFIRI var: neutropeni (12,5 %), trombocytopeni (4,2 %), diarré (2,3 %) och stomatit (2,3 %). Den komponent i FOLFIRI som oftast avbröts var 5-FU bolus.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

### Ramucirumab i kombination med docetaxel

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningar baserade på resultat från REVEL, en fas 3-studie på vuxna patienter med NSCLC randomiserade till behandling med ramucirumab i kombination med docetaxel eller placebo plus docetaxel.

**Tabell 9: Biverkningar rapporterade hos  $\geq 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab i REVEL**

Organsystem	Frekvens	Biverkning	Cyramza plus docetaxel (N=627)		Placebo plus docetaxel (N=618)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Febril neutropeni	15,9	15,9	10,0	10,0
	Mycket vanliga	Neutropeni	55,0	48,8	46,0	39,8
	Mycket vanliga	Trombocytopeni	13,4	2,9	5,2	0,6
Vaskulär sjukdom	Mycket vanliga	Hypertoni	10,8	5,6	4,9	2,1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning	18,5	0,3	6,5	0,2
Magtarm-kanal	Mycket vanliga	Stomatit	23,3	4,3	12,9	1,6
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Mycket vanliga	Trötthet/asteni	54,7	14,0	50,0	10,5
	Mycket vanliga	Slemhinne-inflammation	16,1	2,9	7,0	0,5
	Mycket vanliga	Perifert ödem	16,3	0	8,6	0,3

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos  $\geq 1$  % och  $< 5$  % av patienterna behandlade med ramucirumab plus docetaxel i REVEL var hyponatremi (4,8 % ramucirumab plus docetaxel jämfört med 2,4 % för placebo plus docetaxel), proteinuri (3,3% ramucirumab plus docetaxel jämfört med 0,8% placebo plus docetaxel) och gastrointestinal perforation (1 % ramucirumab plus docetaxel jämfört med 0,3 % placebo plus docetaxel).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

### Överdoser

Det finns inga data om överdosering hos människor. Cyramza har administrerats i doser upp till 10 mg/kg varannan vecka i en fas 1 studie utan att nå en maximal tolererad dos. Vid överdosering ska symtomlindrande behandling sättas in.

## Farmakodynamik

### *Verkningsmekanism*

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) receptor 2 är den viktigaste mediatoren av VEGF inducerad angiogenes. Ramucirumab är en human receptorriktad antikropp som specifikt binder till VEGF receptor 2 och blockerar bindning av VEGF A, VEGF C och VEGF D. Som en följd av detta hämmar ramucirumab ligandstimulerad aktivering av VEGF receptor 2 och dess signalvägar, t.ex. p44/p42 mitogenaktiverad proteinkinaser, neutraliserande ligandinducerad proliferation och migration av humana endotelceller.

### *Klinisk effekt och säkerhet*

#### *Magsäckscancer:*

#### *RAINBOW*

RAINBOW, en global, randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza plus paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel, utfördes på 665 patienter med lokalt återkommande och icke reseceerbar eller metastaserande magsäckscancer (inklusive adenokarcinom i gastroesofageala övergången) efter platina- och fluoropyrimidinbaserad behandling, med eller utan antracyclin. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) och total respons (overall response rate, ORR). Patienterna skulle ha drabbats av sjukdomsprogression under eller inom 4 månader efter den sista dosen av första linjens behandling och ha ECOG-PS (Performance status) 0-1. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Cyramza plus paklitaxel (n=330) eller placebo plus paklitaxel (n=335). Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område, tid till progression från start av första linjens behandling (<6 månader respektive ≥6 månader) och mätbar sjukdom. Cyramza 8 mg/kg eller placebo administrerades via intravenös infusion varannan vecka (dag 1 och 15) i en 28 dagarscykel. Paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> administrerades via intravenös infusion dag 1, 8 och 15 i varje 28 dagarscykel.

En majoritet (75 %) av patienterna randomiserade i studien hade fått tidigare kombinationsbehandling med platina och fluoropyrimidin utan antracyclin. Återstående (25 %) hade fått tidigare kombinationsbehandling med platina och fluoropyrimidin med antracyclin. Två tredjedelar av patienterna drabbades av sjukdomsprogression redan när de stod på första linjens behandling (66,8 %). Patientdemografi och sjukdomskaraktäristika vid studiens början var generellt balanserade mellan grupperna: medianåldern var 61 år; 71 % av patienterna var män; 61 % var kaukasier, 35 % asiater; ECOG-PS var 0 för 39 % av patienterna och 1 för 61 % av patienterna; 81 % av patienterna hade mätbar sjukdom och 79 % av patienterna hade magsäckscancer; 21 % hade adenokarcinom i gastroesofageala övergången. Majoriteten av patienterna (76 %) drabbades av sjukdomsprogression inom 6 månader från starten av första linjens behandling. För patienter behandlade med Cyramza plus paklitaxel var medianen för behandlingstid 19 veckor och för patienter behandlade med placebo plus paklitaxel var medianen för behandlingstid 12 veckor. Medianen av relativ dosintensitet för Cyramza var 98,6 % och för placebo 99,6 %. Medianen av relativ dosintensitet för paklitaxel var 87,7 % för gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel och 93,2 % för gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Den procentandel som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var ungefär densamma: 12 % av patienterna behandlade med Cyramza plus paklitaxel jämfört med 11 % av patienterna behandlade med placebo plus paklitaxel. Systemisk cancerbehandling efter utsättande gavs till 47,9 % av patienterna som fick Cyramza plus paklitaxel och 46,0 % av patienterna som fick placebo plus paklitaxel.

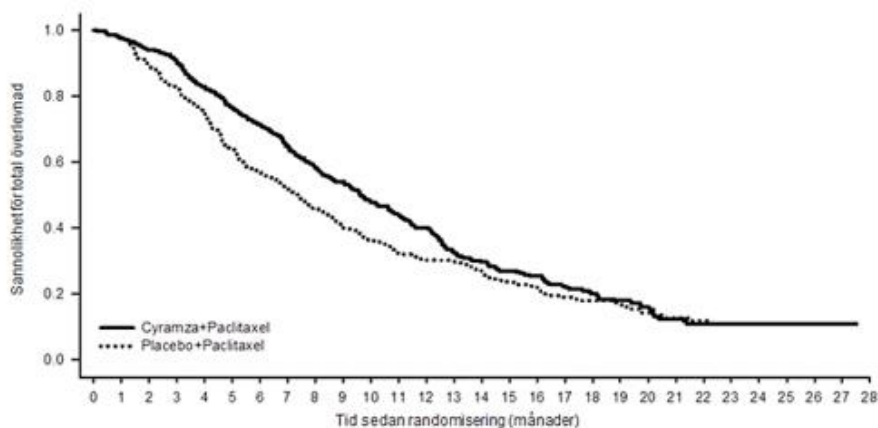
Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus paklitaxel jämfört med patienter som fick placebo plus paklitaxel (riskkvot [HR] 0,807; 95 % KI: 0,678-0,962; p=0,0169). Det var en ökning av medianöverlevnad på 2,3 månader till fördel för gruppen Cyramza plus paklitaxel: 9,63 månader i gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel och 7,36 månader i gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus paklitaxel jämfört med patienter som fick placebo plus paklitaxel (riskkvot [HR] 0,635; 95 % KI: 0,536-0,752; p<0,0001). Det var en ökning av median PFS på 1,5 månader till fördel för gruppen Cyramza plus paklitaxel: 4,4 månader i gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel och 2,9 månader i gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Objektiv svarsfrekvens, ORR, (fullständigt svar [CR] + partiellt svar [PR]) var signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus paklitaxel jämfört med patienter som fick placebo plus paklitaxel (oddskvot 2,140; 95 % CI: 1,499 till 3,160; p=0,0001). ORR i gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel var 27,9 % och i gruppen som fick placebo plus paklitaxel 16,1 %. Förbättringar av OS och PFS observerades konsekvent i prespecificerade subgrupper baserade på ålder, kön, etnicitet och i de flesta övriga prespecificerade subgrupperna. Effekresultat visas i tabell 10.

Tabell 10: Sammanfattning av effektdata - Intent to treat (ITT) population

	<b>Cyramza plus paklitaxel N=330</b>	<b>Placebo plus paklitaxel N=335</b>
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
HR (95 % KI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,0169	
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
HR (95 % KI)	0,635 (0,536, 0,752)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,0001	
Objektiv svarsfrekvens (CR +PR)		
Frekvens - procent (95 % KI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Oddsquot	2,140 (1,449, 3,160)	
Stratifierat CMH p-värde	0,0001	

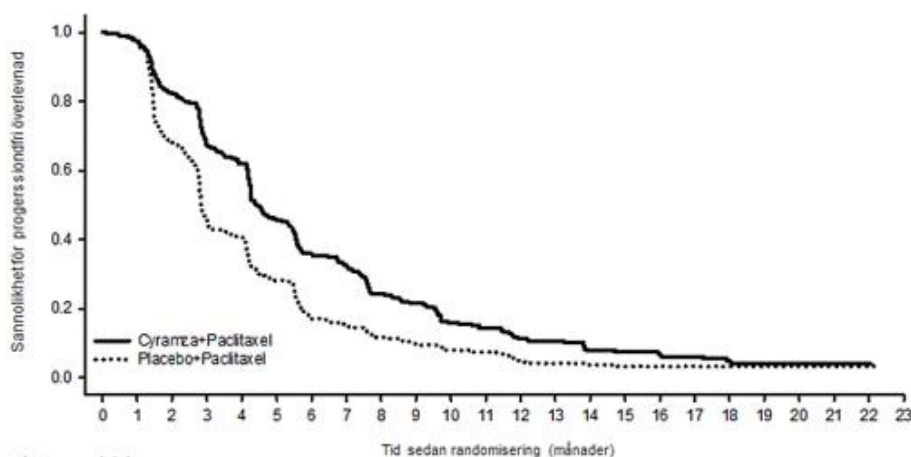
Förkortningar: KI = konfidensintervall, CR= fullständigt svar, PR= partiellt svar, CMH= Cochran-Mantel Haenszel

**Figur 1: Kaplan Meier kurvor för total överlevnad för Cyramza plus paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel i RAINBOW**



Antal patienter med risk	
Cyramza+Paclitaxel	330 306 267 228 185 148 116 78 60 41 24 13 6 1 0
Placebo+Paclitaxel	335 294 241 180 143 109 81 64 47 30 22 13 5 2 0

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad för Cyramza plus paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel i RAINBOW



Antal patienter med risk	
Cyramza+Paclitaxel	330 259 188 104 70 43 28 15 11 7 3 1
Placebo+Paclitaxel	335 214 124 50 34 21 12 8 5 3 3 3

### REGARD

REGARD, en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza i tillägg till bästa understödande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC, utfördes på 355 patienter med lokalt återkommande och icke reseccerbar eller metastaserande magsäckscancer (inklusive adenokarcinom i gastroesofageala övergången) efter platina- eller fluoropyrimidinbaserad behandling. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS). Patienterna skulle ha drabbats av sjukdomsprogression under eller inom 4 månader efter den sista dosen av första linjens behandling för metastaserande sjukdom, eller under adjuvant behandling eller inom 6 månader efter den sista dosen av adjuvant behandling, och ha ECOG-PS 0-1. För att inkluderas i studien måste patienternas totala bilirubin vara  $\leq 1,5$  mg/dl och ASAT och ALAT  $\leq 3$  gånger övre normalgränsen (ULN) eller  $\leq 5$  gånger ULN vid levermetastaser.



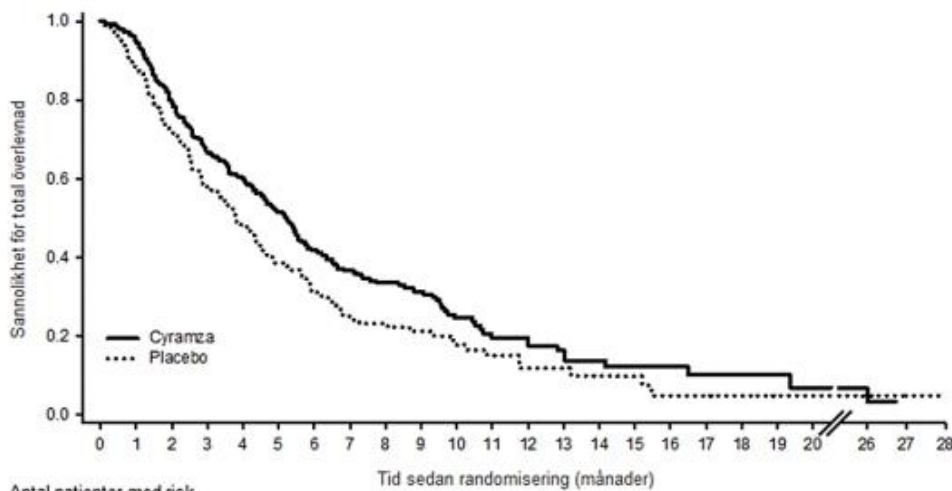
Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till intravenös infusion med Cyramza 8 mg/kg (n= 238) eller placebo (n= 117) varannan vecka. Randomiseringen stratifierades efter viktninskning under de föregående 3 månaderna ( $\geq 10$  % respektive  $< 10$  %), geografiskt område och den primära tumörens placering (magsäck respektive gastroesofageala övergången). Demografi och sjukdomskaraktäristika vad balanserade vid baseline. ECOG-PS var 1 för 72 % av patienterna. Inga patienter med Child Pugh B eller C levercirros rekryterades till REGARD. 11 % av patienterna behandlade med Cyramza och 6 % av patienterna som fick placebo avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza jämfört med patienter som fick placebo (riskkvot [HR] 0,776; 95 % KI: 0,603-0,998;  $p= 0,0473$ ), motsvarande en minskning på 22 % av risken för dödsfall och en ökning av medianöverlevnad till 5,2 månader för Cyramza jämfört med 3,8 månader för placebo. Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza jämfört med patienter som fick placebo (riskkvot [HR] 0,483; 95 % KI: 0,376-0,620;  $p<0,0001$ ), motsvarande en minskning på 52 % av risken för progression eller dödsfall och en ökning av median PFS till 2,1 månader för Cyramza jämfört med 1,3 månader för placebo. Effekresultat visas i tabell 11.

Tabell 11: Sammanfattning av effektdata - ITT population

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
HR (95 % KI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,0473	
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
HR (95 % KI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,0001	
12 veckors PFS frekvens % (95 % KI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Förkortningar: KI = konfidensintervall

Figur 3: Kaplan Meier kurvor över total överlevnad för Cyramza jämfört med placebo i REGARD



#### Antal patienter med risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	26	27	28	
Cyranza	238	154	92	49	17	7	3	0	0																
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0																

Baserat på begränsade data från REGARD avseende patienter med HER2-positiv adenokarcinom i magsäcken eller i gastroesofageala övergången och patienter som tidigare behandlats med trastuzumab (i RAINBOW) anses det osannolikt att Cyranza har en skadlig effekt eller ingen effekt på patienter med HER2-positiv magsäckscancer. Icke-stratifierade post hoc subgruppsanalyser från patienter i RAINBOW som tidigare behandlats med trastuzumab (n=39) tyder på en fördel avseende överlevnad för dessa patienter (HR 0,679, 95 % KI 0,327, 1,419) och visade en fördel avseende progressionsfri överlevnad (PFS) (HR 0,399, 95% KI 0,194, 0,822).

#### Kolorektal cancer

##### RAISE

RAISE var en global, randomiserad, dubbelblind studie av Cyranza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI på patienter med metastaserad kolorektal cancer som haft sjukdomsprogression under pågående eller efter första linjens behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin. Patienterna skulle ha ECOG PS (Performance status) 0 eller 1 och ha drabbats av sjukdomsprogression inom 6 månader efter den sista dosen av första linjens behandling. Patienterna skulle ha adekvat lever-, njur och koagulationsfunktion. Patienter med tidigare okontrollerad ärftlig eller förvärvad blödning eller trombotisk sjukdom, som nyligen haft en allvarlig blödning (av grad  $\geq 3$ ) eller som haft en arteriell trombotisk händelse (ATE) inom de föregående 12 månaderna innan randomiseringen exkluderades. Patienter exkluderades även om de hade haft antingen: en ATE, grad 4 hypertoni, grad 3 proteinuri, grad 3-4 blödning eller tarmperforation under första linjens behandling med bevacizumab.

Totalt 1072 patienter randomiserades (1:1) till att få antingen Cyranza (n= 536) 8 mg/kg eller placebo (n= 536), i kombination med FOLFIRI. Alla läkemedel gavs intravenöst. FOLFIRI regimen var: irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup> administrerat under 90 minuter och folsyra 400 mg/m<sup>2</sup> administrerat samtidigt under 120 minuter; följt av bolus 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> under 2 till 4 minuter; följt av 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> administrerat som kontinuerlig infusion under 46 till 48 timmar. Behandlingscyklerna i både grupperna upprepades varannan vecka. Patienter som avbröt en eller flera komponenter av behandlingen tilläts fortsätta behandlingen med de övriga behandlingskomponenterna till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS), objektiv svarsfrekvens (ORR) och livskvalitet (QoL) mätt med European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ

C30. Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område, tumörens KRAS status (mutant eller vildtyp) och tid till sjukdomsprogression (TTP) från start av första linjens behandling (<6 månader respektive ≥6 månader).

För ITT populationen var demografi och karakteristika vid studiens början generellt balanserade mellan grupperna. Medianåldern var 62 år och 40 % av patienterna var ≥65 år; 57 % av patienterna var män; 76 % var kaukasier och 20 % asiater; 49 % hade ECOG-PS 0; 49 % av patienterna hade KRAS- muterade tumörer; och 24 % av patienterna hade TTP <6 månader från start av första linjens behandling. Systemisk cancerbehandling efter utsättande gavs till 54 % av patienterna som fick Cyramza plus FOLFIRI och 56 % av patienterna som fick placebo plus FOLFIRI.

Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus FOLFIRI jämfört med patienter som fick placebo plus FOLFIRI (riskkvot [HR] 0,844; 95 % KI: 0,730-0,976; p=0,0219). Det var en ökning av medianöverlevnad på 1,6 månader till fördel för gruppen Cyramza plus FOLFIRI: 13,3 månader i gruppen som fick Cyramza plus FOLFIRI och 11,7 månader i gruppen som fick placebo plus FOLFIRI. Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus FOLFIRI jämfört med patienter som fick placebo plus FOLFIRI (riskkvot [HR] 0,793; 95 % KI: 0,697-0,903; p=0,0005). Det var en ökning av median PFS på 1,2 månader till fördel för gruppen Cyramza plus FOLFIRI: 5,7 månader i gruppen som fick Cyramza plus FOLFIRI och 4,5 månader i gruppen som fick placebo plus p FOLFIRI. Effektsresultat visas i tabell 12 samt figurerna 4 och 5.

Förbestämda analyser av OS och PFS utifrån stratifieringsfaktorer utfördes. HR för OS var 0,82 (95 % KI: 0,67-1,0) hos patienter med KRAS vildtyptumör och 0,89 (95 % KI: 0,73-1,09) hos patienter med KRAS-muterade tumörer. För patienter med TTP ≥6 månader från start av första linjens behandling var HR för OS 0,86 (95 % KI: 0,73-1,01) och 0,86 (95 % KI: 0,64-1,13) för patienter med TTP <6 månader från start av första linjens behandling.

Förbestämda analyser av både PFS och OS baserat på ålder (<65 och ≥65 år), kön, etniskt ursprung, ECOG PS (0 eller ≥ 1), antal involverande organ, endast levermetastaser, primärtumörens placering (kolon eller rektum), nivå av carcinoembryonalt antigen (<200 µg/l, ≥200 µg/l) visade samtliga en behandlingseffekt till fördel för behandling med Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI. I 32 av de 33 förbestämda subgruppsanalyserna av OS var HR <1,0. Den subgrupp med HR >1 innefattade patienter med sjukdomsprogression < 3 månader från start av första linjens behandling med bevacizumab (HR 1,02 [95 % KI: 0,68-1,55]). Detta är en subgrupp som kan anses ha en aggressiv sjukdom som är relativt okänslig för första linjens behandling. I båda behandlingsarmarna, hade patienter som upplevt någon grad av neutropeni en längre överlevnad än de som inte fick neutropeni. Ökningen av medianvärdet för OS mellan patienter med eller utan neutropeni var högre i Cyramza plus FOLFIRI-armen (16,1 månader jämfört med 10,7 månader) jämfört med patienter med eller utan neutropeni i placebo plus FOLFIRI-armen (12,6 månader jämfört med 10,7 månader).

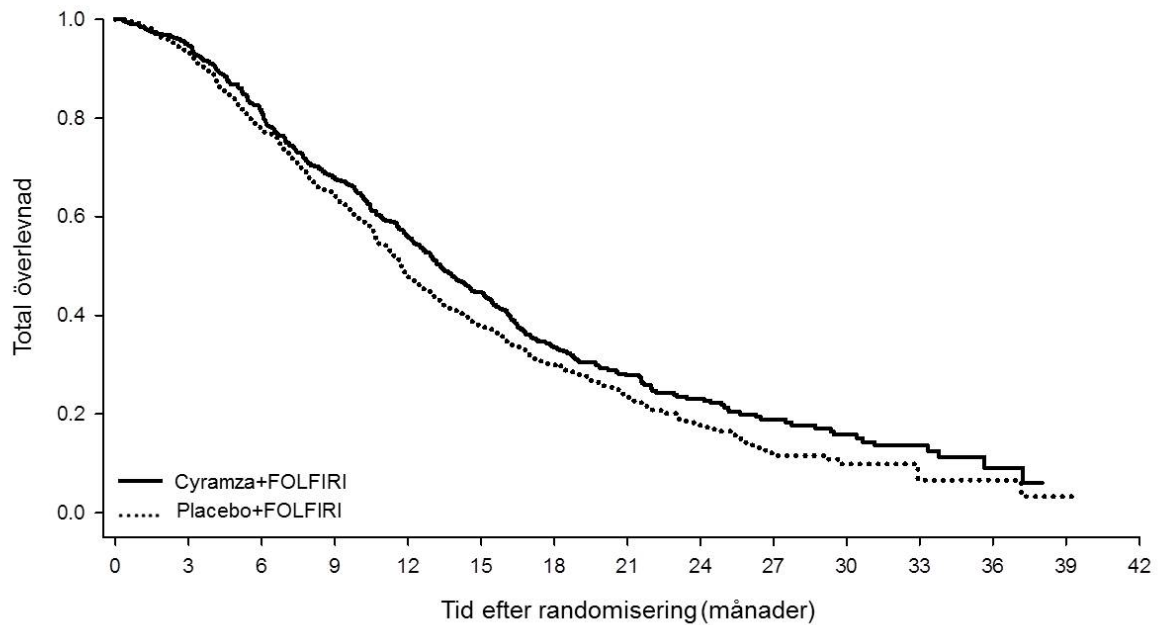
**Tabell 12: Sammanfattning av effektdata - ITT-population**

	<b>Cyramza plus FOLFIRI N=536</b>	<b>Placebo plus FOLFIRI N=536</b>
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
HR (95 % KI)	0,84 (0,73, 0,98)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,022	
Progressionsfri överlevnad, månader		

Median (95 % KI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
HR (95 % KI)	0,79 (0,70, 0,90)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,001	

Förkortningar: KI = konfidensintervall

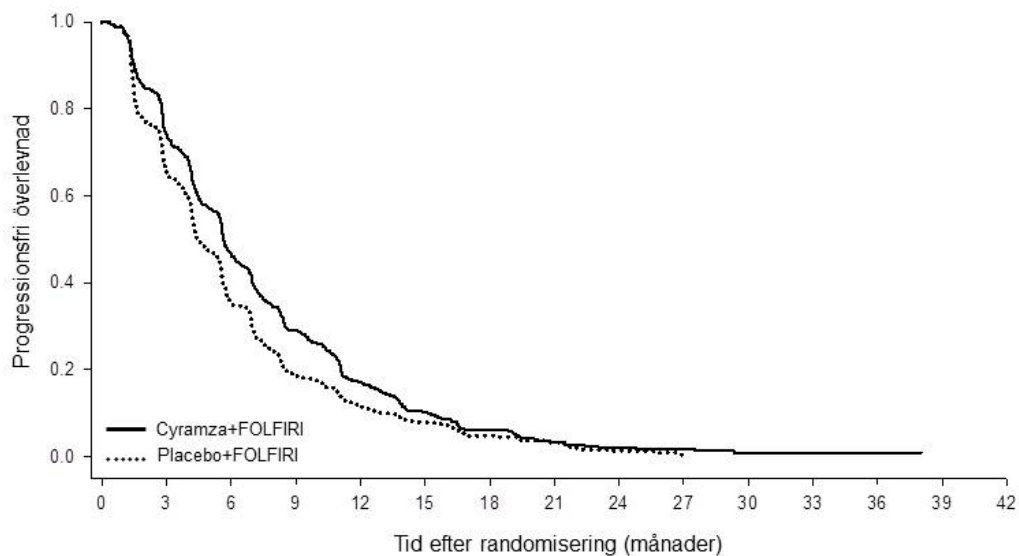
**Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad för Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI i RAISE**



Antal i riskzonen

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

**Figur 5: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad för Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI i RAISE**



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

ORR var likvärdig för båda behandlingsgrupperna (13,4 % för ramucirumab plus FOLFIRI jämfört med 12,5 % för placebo plus FOLFIRI). Frekvensen för sjukdomskontroll (fullständig respons plus partiell respons plus stabil sjukdom) var numeriskt högre hos patienter i ramucirumab plus FOLFIRI gruppen jämfört med placebo plus FOLFIRI gruppen (74,1 % respektive 68,8 %). För EORTC QLQ-C30 rapporterade patienter i behandlingsgruppen med ramucirumab plus FOLFIRI en övergående minskning av QoL i de flesta skalor jämfört med patienter i behandlingsgruppen med placebo plus FOLFIRI. Färre skillnader mellan grupperna rapporterades efter den första månadens behandling.

## NSCLC

### REVEL

REVEL, en randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel, utfördes på 1253 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepitel- eller icke-skivepiteltyp med sjukdomsprogression under pågående eller efter en platinabaserad behandling. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS). Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Cyramza plus docetaxel (n=628) eller placebo plus docetaxel (n=625). Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område, kön, tidigare underhållsbehandling och ECOG PS. Cyramza 10 mg/kg respektive placebo i kombination med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrerades via intravenös infusion dag 1 i en 21-dagarscykel. Studiesite i Östasien administrerade en reducerad dos av docetaxel på 60 mg/m<sup>2</sup> var 21:a dag. Patienter som nyligen haft allvarlig lung-, gastrointestinal- eller postoperativ blödning, tecken på CNS-blödning, tumör involverad i större luftväg eller blodkärl, kaviterande tumör, tidigare större blödning eller okontrollerad trombotisk sjukdom exkluderades. Dessutom var patienter som fick någon form av antikoagulantia och/eller kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller andra läkemedel för att förhindra blodpropp, eller de med obehandlade, kliniskt instabila metastaser i hjärna/CNS undantagna. Acetylsalicylsyra i doser upp till 325 mg/dag var tillåtet. Ett begränsat antal icke-kaukasiska, därav färgade patienter (2,6%) inkluderades. Därför finns det begränsad erfarenhet av

kombinationen av ramucirumab och docetaxel hos dessa patienter med framskriden icke småcellig lungcancer samt hos patienter med nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och övervikt.

Patientdemografi och sjukdomskaraktäristika vid studiens början var generellt balanserade mellan grupperna: medianåldern var 62 år; 67 % av patienterna var män; 82 % var kaukasier, 13 % asiater; ECOG-PS var 0 för 32 % av patienterna och 1 för 67 % av patienterna; 73 % av patienterna hade icke-skivepitelhistologi och 26 % hade skivepitelhistologi. De vanligaste föregående behandlingarna inkluderade pemetrexed (38 %), gemcitabin (25 %), taxan (24 %) och bevacizumab (14 %); 22 % av patienterna hade tidigare fått underhållsbehandling. Durationen av docetaxelbehandling var i median 14,1 veckor för gruppen som fick ramucirumab och docetaxel (med en median på 4,0 infusioner) och 12,0 veckor för gruppen som fick placebo och docetaxel (med en median på 4,0 infusioner).

Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus docetaxel jämfört med patienter som fick placebo plus docetaxel (riskkvot [HR] 0,857; 95 % KI: 0,751-0,979; p=0,024). En ökning av medianöverlevnad på 1,4 månader sågs, till fördel för gruppen Cyramzaplus docetaxel:10,5 månader i gruppen som fick Cyramza plus docetaxel och 9,1 månader i gruppen som fick placebo plus docetaxel. Progressionsfri överlevnad (PFS) var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus docetaxel jämfört med patienter som fick placebo plus docetaxel (riskkvot [HR] 0,762; 95 % KI: 0,677-0,859; p<0,001). En ökning av median PFS på 1,5 månader sågs, till fördel för gruppen Cyramza plus docetaxel; 4,5 månader i gruppen som fick Cyramza plus docetaxel och 3 månader i gruppen som fick placebo plus docetaxel. Objektiv svarsfrekvens, ORR, (fullständigt svar [CR] + partiellt svar [PR]) var signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus docetaxel jämfört med patienter som fick placebo plus docetaxel (22,9 % jämfört med 13,6 %, p<0,001). Den primära analysen av livskvalitet visade liknande tid till försämring för samtliga Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) poäng mellan behandlingsgrupperna. En konsekvent förbättring (ramucirumab plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel) observerades i viktiga subgrupper för PFS och OS. Resultat för OS subgrupper inkluderade följande: icke-skivepitelhistologi (riskkvot [HR] 0,83; 95% KI: 0,71-0,97; median OS [mOS]: 11,1 jämfört med 9,7 månader) och skivepitelhistologi (riskkvot [HR] 0,88; 95% KI: 0,69-1,13; mOS: 9,5 jämfört med 8,2 månader); patienter som tidigare fått underhållsbehandling (riskkvot [HR] 0,69; 95% KI: 0,51-0,93; mOS: 14,4 jämfört med 10,4 månader); tid sedan start av föregående behandling <9 månader (riskkvot [HR] 0,75; 95% KI: 0,64-0,88; mOS: 9,3 jämfört med 7,0 månader); patienter <65 år (riskkvot [HR] 0,74; 95% KI: 0,62-0,87; mOS: 11,3 jämfört med 8,9 månader). En trend mot mindre effekt med stigande ålder har observerats hos patienter som behandlats med ramucirumab plus docetaxel för behandling av avancerad NSCLC med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi. Ingen skillnad i effekt mellan behandlingsarmarna har observerats i subgruppen med patienter ≥65 år (OS HR 1,10; 95% KI: 0,89, 1,36; median OS [mOS]: 9.2 jämfört med 9.3 månader), patienter som tidigare fått behandling med taxaner (HR 0,81; 95% KI: 0,62-1,07; mOS 10,8 jämfört med 10,4 månader) och de som startat tidigare behandling ≥9 månader (HR 0,95; 95% KI: 0,75-1,2; mOS: 13.7 jämfört med 13,3 månader). Effektergebnat visas i tabell 13.

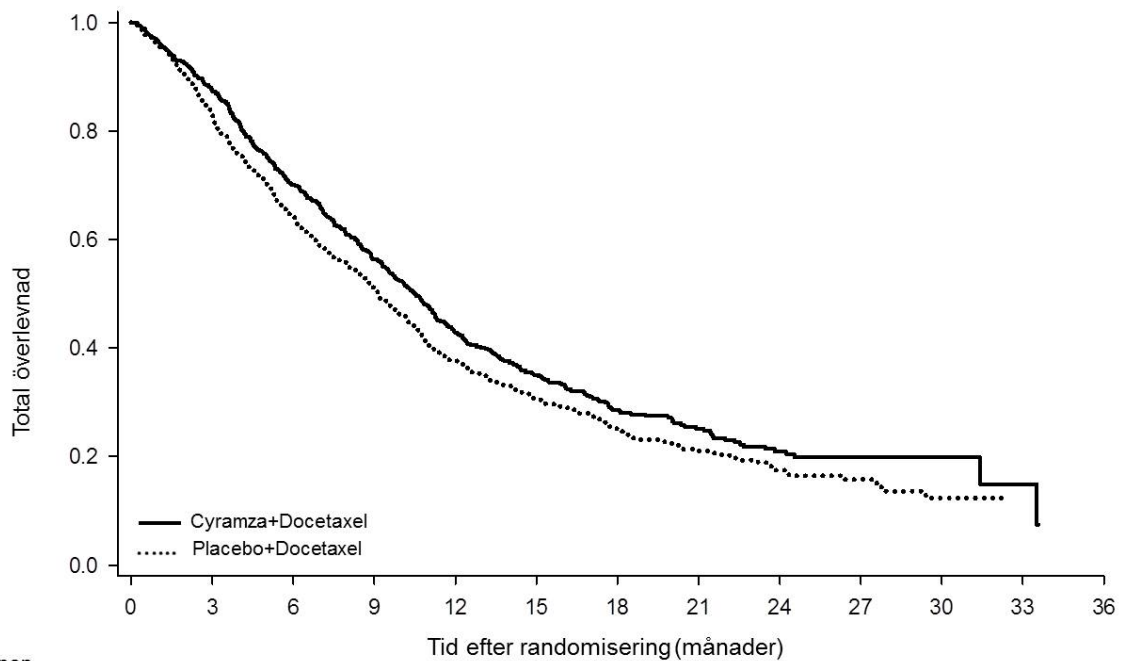
**Tabell 13: Sammanfattning av effektdata - ITT population**

	<b>Cyramza plus docetaxel N=628</b>	<b>Placebo plus docetaxel N=625</b>
Total överlevnad, månader		
Median - månader (95 % KI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
HR (95 % KI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,024	
Progressionsfri överlevnad, månader		

Median (95 % KI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
HR (95 % KI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,001	
Objektiv svarsfrekvens (CR + PR)		
Frekvens - procent (95 % KI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Stratifierat CMH p-värde	<0,001	

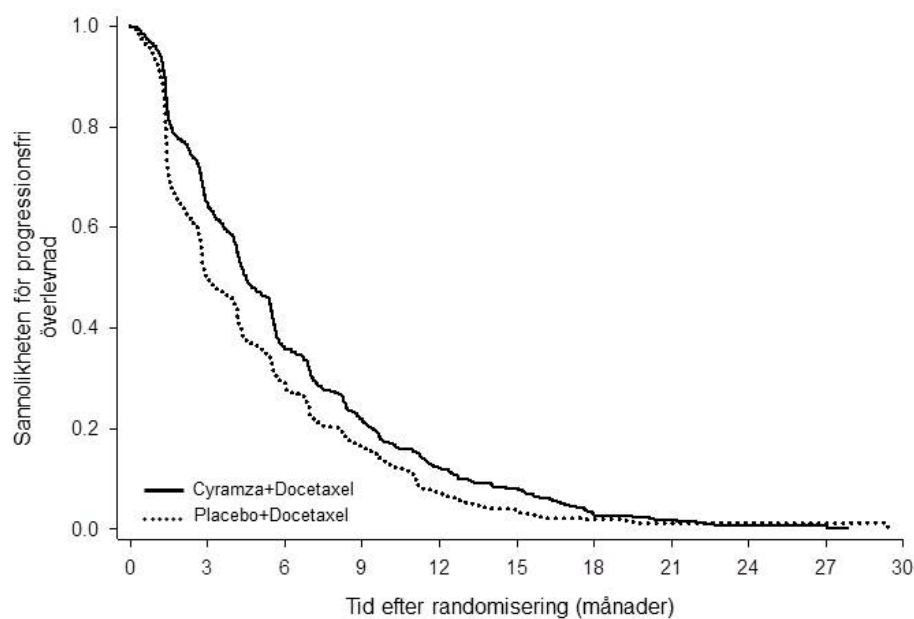
Förkortningar: KI = konfidensintervall, CR= fullständigt svar, PR= partiellt svar, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad för Cyramza plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel i REVEL**



Antal i riskzonen	Tid efter randomisering (månader)												
Cyramza+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

**Figur 7: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad för Cyramza plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel i REVEL**



Antal i riskzonen	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

#### *Patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) $\geq 2$*

Patienter med ECOG-PS  $\geq 2$  exkluderades från de pivotala studierna för alla indikationerna. Säkerheten och effekten för Cyramza hos den här patientpopulationen är således okänd.

#### *Immunogenicitet*

Patienter i två fas 3 studier, RAINBOW och REGARD testades ett flertal gånger för antikroppar mot läkemedel (anti drug antibodies, ADA). Prov från 956 patienter testades, 527 patienter behandlade med ramucirumab och 429 patienter behandlade med kontroll. 11 (2,2 %) av patienterna behandlade med ramucirumab och två (0,5 %) av patienterna behandlade med kontroll utvecklade ADA. Inga patienter med ADA drabbades av en infusionsrelaterad reaktion. Inga patienter hade neutraliserande antikroppar mot ramucirumab. Data är otillräckliga för att bedöma effekten av ADA på ramucirumabs effekt eller säkerhet.

#### *Pediatrik population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cyramza för samtliga grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom i magsäcken, adenokarcinom i kolon och rektum och lungcancer.

### **Farmakokinetik**

Efter doseringen 8 mg/kg varannan vecka var det geometriska medelvärdet för ramucirumab  $C_{min}$  i serum hos patienter med avancerad magsäckscancer 49,5  $\mu\text{g/ml}$  (intervall 6,3-228  $\mu\text{g/ml}$ ) respektive 74,4  $\mu\text{g/ml}$  (intervall 13,8-234  $\mu\text{g/ml}$ ) före administrering av den fjärde respektive den sjunde dosen av ramucirumab, administrerat som monoterapi.

Efter doseringen 8 mg/kg varannan vecka i kombination med FOLFIRI var det geometriska medelvärdet för ramucirumab  $C_{min}$  i serum hos patienter med metastaserad kolorektal cancer 46,3  $\mu\text{g/ml}$  (intervall 7,7-119



µg/ml) respektive 65,1 µg/ml (intervall 14,5-205 µg/ml) före administrering av den tredje respektive den femte dosen av ramucirumab.

Efter doseringen 10 mg/kg var tredje vecka var det geometriska medelvärdet för ramucirumab  $C_{\min}$  i serum hos patienter med NSCLC 28,3 µg/ml (intervall 2,5-108 µg/ml) respektive 38,4 µg/ml (intervall 3,1-128 µg/ml) före administrering av den tredje respektive den femte dosen av ramucirumab, administrerat i kombination med docetaxel.

#### *Absorption*

Cyamza administreras som en intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringssätt.

#### *Distribution*

Baserat på populationsfarmakokinetik (PopPK) var den genomsnittliga (% koefficient av variation [CV %]) distributionsvolymen för ramucirumab vid steady state 5,4 l (15 %).

#### *Metabolism*

Metabolismen för ramucirumab har inte studerats. Antikroppar elimineras huvudsakligen via katabolism.

#### *Eliminering*

Baserat på PopPK var genomsnittlig (CV %) clearance för ramucirumab 0,015 l/timme (30 %) och den genomsnittliga halveringstiden var 14 dagar (20 %).

#### *Tid- och dosberoende*

Det fanns ingen tydlig avvikelser från dosproportionalitet i farmakokinetiken för ramucirumab från 6 mg/kg till 20 mg/kg. En ackumuleringskvot på 1,5 observerades för ramucirumab vid dosering varannan vecka. Enligt simuleringar utförda med PopPK-modellen skulle steady-state uppnås vid den sjätte dosen.

#### *Äldre*

Baserat på PopPK observerades ingen skillnad i ramucirumabexponering hos patienter  $\geq 65$  år jämfört med patienter  $< 65$  år.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för ramucirumab. Baserat på PopPK var ramucirumabexponeringen likartad hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl]  $\geq 60$  till  $< 90$  ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl  $\geq 30$  till  $< 60$  ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (CrCl 15-29 ml/min) jämfört med patienter med normal njurfunktion (CrCl  $\geq 90$  ml/min).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera effekt av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för ramucirumab. Baserat på PopPK var ramucirumabexponeringen hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin 1,0-1,5 övre normalgränsen (ULN) oavsett ASAT eller totalt bilirubin  $\leq 1,0$  ULN och ASAT  $> ULN$ ) jämförbar med patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin och ASAT  $\leq ULN$ ). Ramucirumab har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 3,0$  ULN oavsett ASAT).

#### *Andra särskilda populationer*

Baserat på PopPK har följande kovariater ingen påverkan på ramucirumabs disposition: ålder, kön, etnisk tillhörighet, kroppsvikt, albuminnivå.

### *Effekt*

Analys av exponering-respons indikerar att effekt var korrelerad med exponeringen för ramucirumab i pivotala studier. Effekt, mätt med OS och PFS, var associerad med ökad exponering för ramucirumab uppnådd med 8 mg/kg som gavs varannan vecka och med 10 mg/kg ramucirumab som gavs var tredje vecka.

### *Säkerhet*

I RAINBOW ökade incidensen av hypertension, neutropeni och leukopeni av grad  $\geq 3$  med högre exponering för ramucirumab.

I RAISE ökade incidensen av neutropeni av grad  $\geq 3$  med högre exponering för ramucirumab.

I REVEL ökade incidensen av febril neutropeni och hypertension av grad  $\geq 3$  med högre exponering för ramucirumab.

## **Prekliniska uppgifter**

Inga djurstudier har utförts för att testa ramucirumab för eventuell karcinogenicitet eller gentoxicitet.

De målorgan som identifierades i studier av allmäntoxicitet på cynomolgusapor var njurar (glomerulonefrit), skelett (förtjockning av och onormal endokondral benbildning av epifysplatta) och reproduktionsorgan hos honor (minskad vikt på äggstockar och livmoder). En liten inflammation och/eller mononukleär cellinfiltration sågs i flera organ.

Reproduktionsstudier med ramucirumab har inte utförts, men djurmodeller visar en koppling mellan angiogenes, VEGF samt VEGF receptor 2 och viktiga aspekter av reproduktion hos honor, embryofetal och postnatal utveckling. Baserat på verkningsmekanismen för ramucirumab är det troligt att ramucirumab hämmar angiogenes hos djur och får negativa effekter på fertilitet (ovulation), placenta-utveckling, foster och postnatal utveckling.

En engångsdos av ramucirumab påverkade inte sår-läkning hos apor på en incisionsmodell av hud i normal tjocklek.

## **Innehåll**

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg ramucirumab.

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 100 mg ramucirumab.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 500 mg ramucirumab.

Ramucirumab är en human monoklonal IgG1 antikropp producerad i musceller (NS0) med rekombinant DNA teknologi.

Hjälpämne med känd effekt:

En injektionsflaska à 10 ml innehåller cirka 17 mg natrium.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller cirka 85 mg natrium.

Hjälpämnen:

Histidin

Histidinmonohydroklorid

Natriumklorid

Glycin (E640)

Polysorbat 80 (E433)  
Vatten för injektionsvätskor

## Blandbarhet

Cyramza ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.  
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

## Miljöpåverkan

### *Ramucirumab*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

## Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

In English: According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### *Oöppnad injektionsflaska*

3 år

### *Efter spädning*

Om beredningsföreskrifterna har följts innehåller infusionslösningar av Cyramza inga antimikrobiella konserveringsmedel.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för färdigberedd Cyramza i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller i 4 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Skaka inte injektionsflaskan.

Förbered infusionslösningen med aseptisk teknik för att garantera att den beredda lösningen är steril.

En injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Inspektera innehållet i injektionsflaskan för att upptäcka partiklar och missfärgning (koncentratet till infusionslösningen ska vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt utan synliga partiklar) före spädning. Om injektionsflaskan innehåller partiklar eller missfärgning ska den kasseras.

Beräkna den dos och volym av ramucirumab som krävs för att bereda infusionslösningen.

Injektionsflaskorna innehåller antingen 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml lösning av ramucirumab. Använd bara natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning som spädningsmedel.

#### *Vid användning av en förfylld infusionsförpackning för intravenöst bruk*

Baserat på beräknad volym av ramucirumab, ta bort motsvarande volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning från den förfyllda 250 ml förpackningen för intravenös infusion. Överför den beräknade volymen av ramucirumab med aspetisk teknik till infusionsförpackningen. Den slutliga volymen i infusionsförpackningen ska vara 250 ml. Infusionsförpackningen ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd INTE med andra lösningar och infundera inte tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

#### *Vid användning av en tom infusionsförpackning för intravenöst bruk*

Överför den beräknade volymen av ramucirumab med aspetisk teknik till den tomma infusionsförpackningen. Tillför tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning till infusionsförpackningen för att erhålla totalvolymen 250 ml. Infusionsförpackningen ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd INTE med andra lösningar och infundera inte tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för att upptäcka partiklar före administrering. Om partiklar upptäcks ska infusionslösningen kasseras.

Kassera all oanvänd ramucirumab som är kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel.

Administrera via infusionspump. En separat infusionsslang med ett proteinbesparande filter med storleken 0,22 mikrometer måste användas för infusionen och slangen måste spolras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning efter avslutad infusion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

### **Förpackningsinformation**

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml* Koncentratet är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning

1 x 10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

1 x 50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF