

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyramza 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg ramucirumab.

Elke flacon van 10 ml bevat 100 mg ramucirumab.

Elke flacon van 50 ml bevat 500 mg ramucirumab.

Ramucirumab is een humaan IgG1 monoclonaal antilichaam, dat wordt geproduceerd in muriene (NS0) cellen met DNA- recombinatie techniek.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 ml flacon bevat ongeveer 17 mg natrium.

Elke 50 ml flacon bevat ongeveer 85 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere of licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cyramza in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine (zie rubriek 5.1).

Cyramza als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde maagkanker of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang, met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met platina of een fluoropyrimidine, voor wie een combinatiebehandeling met paclitaxel niet geschikt is (zie rubriek 5.1).

Cyramza is in combinatie met FOLFIRI (irinotecan, folinezuur en 5-fluoro-uracil) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC), die progressie van de ziekte hebben bij of na behandeling met bevacizumab, oxaliplatine en een fluoropyrimidine.

Cyramza in combinatie met docetaxel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met progressie van de ziekte na chemotherapie gebaseerd op platina.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met ramucirumab moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in de oncologie.

Dosering

Maagkanker en adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang

Cyramza in combinatie met paclitaxel

De aanbevolen dosis ramucirumab is 8 mg/kg op dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen, voorafgaand aan de paclitaxel-infusie. De aanbevolen dosis paclitaxel is 80 mg/m² toegediend via een intraveneus infuus gedurende ongeveer 60 minuten op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 28 dagen. Voorafgaand aan elke paclitaxelinfusie dient van de patiënt een volledige bloedtelling en bloedchemie gedaan te worden om de leverfunctie te evalueren. Criteria waaraan voldaan moet worden staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Criteria waaraan voldaan moet worden vóór elke toediening paclitaxel

	Criteria
Neutrofielen	Dag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dagen 8 en 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Bloedplaatjes	Day 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dagen 8 en 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubine	$\leq 1,5$ x bovenste limiet van normaalwaarde (ULN)
Aspartaataminotransferase (ASAT)/Alanineaminotransferase (ALAT)	Geen levermetastasen: ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN Levermetastasen: ALAT/ASAT ≤ 5 x ULN

Cyramza als enkelvoudig middel

De aanbevolen dosis ramucirumab als enkelvoudig middel is 8 mg/kg, elke 2 weken.

Colorectaal carcinoom

De aanbevolen dosis ramucirumab is 8 mg/kg elke 2 weken, toegediend als intraveneuze infusie, voorafgaand aan de FOLFIRI toediening. Voorafgaand aan de chemotherapie moeten patiënten een bloedtelling ondergaan. Criteria, waaraan voldaan moet worden vóór toediening van FOLFIRI, worden gegeven in tabel 2.

Tabel 2: Criteria waaraan voldaan moet worden vóór toediening van FOLFIRI

	Criteria
Neutrofielen	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Bloedplaatjes	$\geq 100 \times 10^9/l$
Aan chemotherapie gerelateerde gastro-intestinale toxiciteit	\leq Graad 1 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [NCI CTCAE])

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

De aanbevolen dosis ramucirumab is 10 mg/kg op dag 1 van een cyclus van 21 dagen, voorafgaand aan infusie met docetaxel. De aanbevolen dosis docetaxel is 75 mg/m², toegediend als intraveneuze infusie gedurende ongeveer 60 minuten op dag 1 van een cyclus van 21 dagen. Voor Oost-Aziatische patiënten dient

een gereduceerde startdosis docetaxel van 60 mg/m² op dag 1 van een cyclus van 21 dagen in overweging genomen te worden. Zie voor een specifiek doseringsadvies de voorschrijversinformatie van docetaxel.

Behandelingsduur

Aanbevolen wordt de behandeling voort te zetten tot progressie van de ziekte of totdat er onacceptabele toxiciteit optreedt.

Premedicatie

Premedicatie met een histamine H1 antagonist (bijv. difenhydramine) vóór de infusie met ramucirumab wordt aanbevolen. Als een patiënt een infusiegerelateerde reactie graad 1-2 ondervindt, moet voor alle volgende infusies premedicatie worden gegeven. Als een patiënt een tweede infusiegerelateerde reactie (IGR) graad 1 of 2 ondervindt, dien dan dexamethason (of een equivalent) toe; geef daarna voor daaropvolgende infusies de volgende of equivalente premedicatie: een intraveneuze histamine H1-antagonist (bijvoorbeeld difenhydramine hydrochloride), paracetamol en dexamethason.

Zie de van toepassing zijnde voorschrijversinformatie van paclitaxel, docetaxel en de individuele componenten van FOLFIRI voor de voorwaarden voor premedicatie en aanvullende informatie.

Dosisaanpassingen voor ramucirumab

Infusiegerelateerde reacties

Gedurende de infusie en alle volgende infusies dient de infusiesnelheid gereduceerd te worden met 50% als de patiënt IGR's graad 1 of 2 ondervindt. Er dient onmiddellijk en permanent gestopt te worden met de infusie van ramucirumab in geval van een IGR graad 3 of 4 (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

De bloeddruk van patiënten dient voorafgaand aan elke toediening van ramucirumab gecontroleerd te worden en behandeld indien klinisch geïndiceerd. Bij ernstige hypertensie dient de toediening van ramucirumab tijdelijk gestopt te worden totdat deze met medische maatregelen onder controle is. De behandeling met ramucirumab dient definitief gestopt te worden als er een medisch significante hypertensie optreedt die niet veilig met antihypertensiva onder controle gebracht kan worden (zie rubriek 4.4).

Proteïnurie

Patiënten dienen tijdens de behandeling met ramucirumab gecontroleerd te worden op de ontwikkeling of het erger worden van proteïnurie. Als het urineproteïne op een teststrip $\geq 2+$ is, moet er gedurende 24 uur urine verzameld worden. De behandeling met ramucirumab dient tijdelijk gestopt te worden als de proteïnespiegel in de urine ≥ 2 g/24 uur is. Zodra de proteïnespiegel in de urine weer is gedaald tot < 2 g/24 uur dient de behandeling met een gereduceerde dosis (zie tabel 3) hervat te worden. Een volgende dosisreductie (zie tabel 3) wordt aanbevolen als de proteïnespiegel in de urine weer ≥ 2 g/24 uur wordt.

De behandeling met ramucirumab dient definitief gestopt te worden als de proteïnespiegel in de urine > 3 g/24 uur is of als er sprake is van nefrotisch syndroom.

Tabel 3: Dosisreductie van ramucirumab voor proteïnurie

Ramucirumab startdosis:	Eerste dosisreductie tot:	Tweede dosisreductie tot:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Electieve chirurgie of verstoorde wondgenezing

De behandeling met ramucirumab dient tijdelijk ten minste 4 weken gestopt te worden voordat electieve chirurgie plaatsvindt. Als er sprake is van complicaties bij de wondgenezing dient de behandeling met ramucirumab tijdelijk gestopt te worden, totdat de wond volledig genezen is (zie rubriek 4.4).

Er dient definitief met de behandeling met ramucirumab gestopt te worden in geval van:

Ernstige arteriële trombo-embolische gebeurtenissen (zie rubriek 4.4).

Maag- en darmperforaties (zie rubriek 4.4).

Ernstige bloeding: NCI-CTCAE graad 3 of 4 bloeding (zie rubriek 4.4).

Spontane ontwikkeling van fistels (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen van paclitaxel

Er kunnen dosisreducties van paclitaxel worden toegepast gebaseerd op de mate van toxiciteit die door de patiënt wordt ervaren. Voor een hematologische toxiciteit van NCI-CTCAE graad 4 of aan paclitaxel gerelateerde niet hematologische toxiciteit graad 3, wordt aanbevolen de paclitaxeldosis te verlagen met 10 mg/m² voor alle volgende cycli. Een tweede reductie met 10 mg/m² wordt aanbevolen als deze toxiciteiten aanhouden of terugkomen.

Dosisaanpassingen van FOLFIRI

Er kunnen dosisreducties van de individuele componenten van FOLFIRI worden gedaan voor specifieke toxiciteiten. Dosiswijzigingen van elke component van FOLFIRI dienen onafhankelijk gedaan te worden en worden gegeven in tabel 4. Tabel 5 geeft details van het uitstellen van de dosis of van dosisreducties van componenten van FOLFIRI in de volgende cyclus, gebaseerd op de maximumgraad van specifieke bijwerkingen.

Tabel 4: Dosisreducties van FOLFIRI

FOLFIRI component ^a	Dosisniveau			
	Startdosis	-1	-2	-3
Irinotecan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU als bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU als infusie	2.400 mg/m ² over 46-48 uur	2.000 mg/m ² over 46-48 uur	1.600 mg/m ² over 46-48 uur	1.200 mg/m ² over 46-48 uur

^a 5-FU = 5-fluoro-uracil.

Tabel 5: Dosiswijziging van de componenten van FOLFIRI vanwege specifieke bijwerkingen

Bijwerking	NCI CTCAE graad	Dosiswijziging op dag 1 van de cyclus volgend op de bijwerking	
Diarree	2	Als de diarree is verbeterd tot graad ≤1, 5-FU reduceren met 1 dosisniveau. Voor terugkerende diarree graad 2, 5-FU en irinotecan reduceren met 1 dosisniveau.	
	3	Als de diarree is verbeterd tot graad ≤1, 5-FU en irinotecan reduceren met 1 dosisniveau.	
	4	Als de diarree is verbeterd tot graad ≤1, 5-FU en irinotecan reduceren met 2 dosisniveaus. Als diarree graad 4 niet verbetert tot graad ≤1, maximaal 28* dagen stoppen met 5-FU en irinotecan tot terugkeer tot graad ≤1.	
Neutropenie of trombocytopenie		<u>Er wordt voldaan aan de hematologische criteria in tabel 2.</u>	<u>Er wordt niet voldaan aan de hematologische criteria in tabel 2.</u>
	2	Geen dosisaanpassing	5-FU en irinotecan reduceren met 1 dosisniveau.

Bijwerking	NCI CTCAE graad	Dosiswijziging op dag 1 van de cyclus volgend op de bijwerking	
	3	5-FU en irinotecan reduceren met 1 dosisniveau.	Maximaal 28* dagen stoppen met 5-FU en irinotecan tot terugkeer tot graad ≤ 1 , 5-FU en irinotecan daarna reduceren met 1 dosisniveau.
	4	5-FU en irinotecan reduceren met 2 dosisniveaus.	Maximaal 28* dagen stoppen met 5-FU en irinotecan tot terugkeer tot graad ≤ 1 , 5-FU en irinotecan daarna reduceren met 2 dosisniveaus.
Stomatitis/mucositis	2	Als de stomatitis/mucositis is verbeterd tot graad ≤ 1 , 5-FU reduceren met 1 dosisniveau. Voor terugkerende stomatitis graad 2, 5-FU reduceren met 2 dosisniveaus.	
	3	Als de stomatitis/mucositis is verbeterd tot graad ≤ 1 , 5-FU reduceren met 1 dosisniveau. Als stomatitis/mucositis graad 3 niet verbetert tot graad ≤ 1 , maximaal 28* dagen stoppen met 5-FU tot terugkeer tot graad ≤ 1 , 5-FU daarna reduceren met 2 dosisniveaus.	
	4	Maximaal 28* dagen stoppen met 5-FU tot terugkeer tot graad ≤ 1 , 5-FU daarna reduceren met 2 dosisniveaus.	
Neutropenie met koorts		<u>Er wordt voldaan aan de hematologische criteria in tabel 2 en de koorts is verdwenen.</u>	<u>Er wordt niet voldaan aan de hematologische criteria in tabel 2 en de koorts is niet verdwenen.</u>
		5-FU en irinotecan reduceren met 2 dosisniveaus.	Maximaal 28* dagen stoppen met 5-FU en irinotecan tot terugkeer tot graad ≤ 1 , 5-FU en irinotecan daarna reduceren met 2 dosisniveaus. Overweeg het gebruik van een koloniestimulerende factor voorafgaand aan de volgende cyclus.

*De periode van 28 dagen begint op dag 1 van de cyclus volgend op de bijwerking.

Dosisaanpassingen van docetaxel

Dosisaanpassingen van docetaxel kunnen worden toegepast gebaseerd op de graad van toxiciteit die door de patiënt wordt ervaren. Patiënten die ofwel last hebben van febriële neutropenie, neutrofielen < 500 cellen/mm³ langer dan 1 week, ernstige of cumulatieve huidreacties of andere niet-hematologische toxiciteiten graad 3 of 4 tijdens de docetaxelbehandeling, dienen van behandeling verstoken te blijven totdat de toxiciteit is opgelost. Het wordt aanbevolen de docetaxeldosis te reduceren met 10 mg/m² voor alle volgende cycli. Een volgende reductie met 15 mg/m² wordt aanbevolen als de toxiciteit aanhoudt of terugkomt. In dit geval dient bij Oost-Aziatische patiënten die een startdosis van 60 mg/m² kregen, de docetaxelbehandeling te worden gestaakt (zie 'Dosering').

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

In de belangrijke studies is er een beperkt bewijs gevonden dat patiënten van 65 jaar of ouder een verhoogd risico op bijwerkingen hebben vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar. Er worden geen dosisreducties aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele studies uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Klinische gegevens suggereren dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er worden geen dosisreducties aanbevolen.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Er zijn geen formele studies met Cynamza uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Klinische gegevens suggereren dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn voor patiënten met lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens betreffende de toediening van ramucirumab aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er worden geen dosisreducties aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Cynamza bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van ramucirumab bij pediatrische patiënten voor de indicaties gevorderde maagkanker of een gastro-oesofageale adenocarcinoom, adenocarcinoom van het colon en het rectum en longcarcinoom.

Wijze van toediening

Na verdunning wordt Cynamza toegediend als een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 60 minuten. Het dient niet als intraveneuze bolus of push toegediend te worden. Om de vereiste infusieduur van ongeveer 60 minuten te bereiken mag de maximum infusiesnelheid van 25 mg/minuut niet overschreden worden, maar kan in plaats daarvan de infusieduur verlengd worden. De patiënt dient tijdens de infusie gecontroleerd te worden op verschijnselen van infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4) en de juiste reanimatieapparatuur dient beschikbaar te zijn.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voor patiënten met NSCLC is ramucirumab gecontra-indiceerd bij holtevorming in de tumor of als er grote vaten betrokken zijn bij de tumor (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Arteriële trombo-embolische voorvallen

Ernstige, soms fatale arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) waaronder myocardinfarct, hartstilstand, cerebrovasculair accident en cerebrale ischemie zijn in klinische studies gerapporteerd. Er dient definitief met de behandeling van ramucirumab gestopt te worden bij patiënten die een ernstige ATE ervaren (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale perforaties

Ramucirumab is een anti-angiogene behandeling en kan de kans op gastro-intestinale perforaties verhogen. Gevallen van gastro-intestinale perforaties zijn gerapporteerd bij patiënten die met ramucirumab zijn behandeld. Er dient definitief gestopt te worden met de ramucirumab behandeling bij patiënten die gastro-intestinale perforaties ervaren (zie rubriek 4.2).

Ernstige bloedingen

Ramucirumab is een anti-angiogene behandeling en kan de kans op een ernstige bloeding verhogen. Er dient definitief gestopt te worden met de ramucirumab behandeling bij patiënten die een bloeding graad 3 of 4 ervaren (zie rubriek 4.2). Bloedellingen en coagulatieparameters dienen gecontroleerd te worden bij

patiënten met aandoeningen die bloedingen bevorderen en bij hen die worden behandeld met anticoagulantia of andere geneesmiddelen die de kans op bloedingen verhogen.

Ernstige maag-darmbloedingen, waaronder fatale voorvallen, zijn gerapporteerd bij patiënten met maagkanker die met ramucirumab in combinatie met paclitaxel zijn behandeld, en bij patiënten met mCRC die zijn behandeld met ramucirumab in combinatie met FOLFIRI.

Pulmonale hemorragie bij NSCLC

Patiënten met de histologische categorie plaveiselcelcarcinoom hebben een hoger risico om een ernstige pulmonale bloeding te ontwikkelen, hoewel er geen buitensporig aantal pulmonale hemorragieën graad 5 werd waargenomen bij met ramucirumab behandelde patiënten met plaveiselcelcarcinoom in REVEL. Zowel NSCLC-patiënten met een recente pulmonale bloeding (> 2,5 ml of helder rood bloed) als patiënten met bewijs van holtevorming in de tumor in de uitgangssituatie, onafhankelijk van de histologische categorie, of diegenen met een bewijs van invasie van de tumor in of groei om de grote bloedvaten, werden uitgesloten van klinische studies (zie rubriek 4.3). Patiënten die enige vorm van behandeling met anticoagulantia kregen of die een chronische behandeling met NSAID's of plaatjesaggregatieremmers kregen, werden uitgesloten van de klinische studie REVEL. Aspirinegebruik tot doseringen van 325 mg/dag werd toegestaan (zie rubriek 5.1).

Infusiegerelateerde reacties

In klinische studies met ramucirumab zijn infusiegerelateerde reacties gerapporteerd. De meerderheid van de gebeurtenissen vond plaats gedurende de eerste of tweede infusie met ramucirumab. Patiënten dienen tijdens de infusie op verschijnselen van overgevoeligheid gecontroleerd te worden. Symptomen zijn onder andere rillingen/bevingen, rugpijn/spasmen, pijn en/of drukkend gevoel op de borst, koude rillingen, blozen, dyspneu, piepende ademhaling, hypoxie en paresthesie. In ernstige gevallen zijn de symptomen onder andere bronchospasme, supraventriculaire tachycardie en hypotensie. Er dient direct en definitief gestopt te worden met de ramucirumab behandeling bij patiënten met een IGR graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Bij patiënten die ramucirumab kregen is, in vergelijking met placebo, een verhoogde incidentie van ernstige hypertensie gerapporteerd. In de meeste gevallen werd de hypertensie behandeld met standaard antihypertensieve therapie. Patiënten met hypertensie die niet onder controle is, waren uitgesloten van de studies: behandeling met ramucirumab dient bij zulke patiënten niet gestart te worden totdat en tenzij hun reeds bestaande hypertensie onder controle is. Bij patiënten die met ramucirumab behandeld worden dient de bloeddruk gecontroleerd te worden. Er dient bij ernstige hypertensie tijdelijk gestopt te worden met ramucirumab totdat de hypertensie met medische behandeling onder controle is. Er dient definitief gestopt te worden met ramucirumab als medisch significante hypertensie niet met een antihypertensieve therapie onder controle gebracht kan worden (zie rubriek 4.2).

Stoornissen in de wondgenezing

Het effect van ramucirumab bij patiënten met ernstige of niet-genezende wonden is niet beoordeeld. In een dierstudie verstoort ramucirumab de wondgenezing niet. Maar omdat ramucirumab een anti-angiogene behandeling is en de wondgenezing mogelijk negatief kan beïnvloeden, dient de ramucirumab behandeling gedurende ten minste 4 weken vóór een geplande operatie onderbroken te worden. De beslissing om opnieuw te beginnen met ramucirumab na de operatieve ingreep dient gebaseerd te worden op klinische beoordeling van adequate wondgenezing.

Als een patiënt tijdens de behandeling complicaties bij de wondgenezing krijgt, dient met ramucirumab gestopt te worden totdat de wond volledig genezen is (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornissen

Ramucirumab dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh B of C), cirrose met hepatische encefalopathie, klinisch significante ascites ten gevolge van cirrose of hepatorenaal syndroom. Bij deze patiënten dient ramucirumab alleen gebruikt te worden als naar uw oordeel de mogelijke voordelen van de behandeling het potentiële risico van progressief leverfalen overtreffen.

Fistels

Wanneer patiënten behandeld worden met Cyramza, kunnen zij een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van fistels. De behandeling met ramucirumab dient gestopt te worden bij patiënten die fistels ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Proteïnurie

In vergelijking met placebo is er een verhoogde incidentie gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met ramucirumab. Patiënten dienen tijdens de behandeling met ramucirumab gecontroleerd te worden op de ontwikkeling of het erger worden van proteïnurie. Als het urineproteïne op een teststrip $\geq 2+$ is, moet er gedurende 24 uur urine verzameld worden. De behandeling met ramucirumab dient tijdelijk gestopt te worden als de proteïnespiegel in de urine ≥ 2 g/24 uur is. Zodra de proteïnespiegel in de urine weer is gedaald tot < 2 g/24 uur dient de behandeling met een gereduceerde dosis hervat te worden. Een volgende dosisreductie wordt aanbevolen als de proteïnespiegel in de urine weer ≥ 2 g/24 uur wordt (zie rubriek 4.2). De behandeling met ramucirumab dient definitief gestopt te worden als de proteïnespiegel in de urine > 3 g/24 uur is of als er sprake is van nefrotisch syndroom (zie rubriek 4.2).

Stomatitis

Er is een verhoogde incidentie van stomatitis gerapporteerd bij patiënten die ramucirumab in combinatie met chemotherapie kregen vergeleken met patiënten die werden behandeld met placebo plus chemotherapie. Symptomatische behandeling dient onmiddellijk te worden ingesteld als stomatitis voorkomt.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15 tot 29 ml/min), die met ramucirumab behandeld worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Natrium beperkt dieet

Elke injectieflacon à 10 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) dat wil zeggen in essentie 'natriumvrij'. Elke injectieflacon à 50 ml bevat 85 mg natrium. Dit komt overeen met ongeveer 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Oudere patiënten met NSCLC

Er is een trend in de richting van minder werkzaamheid met toenemende leeftijd waargenomen bij patiënten die ramucirumab plus docetaxel kregen voor de behandeling van gevorderd NSCLC met progressie van de ziekte na chemotherapie gebaseerd op platina (zie rubriek 5.1). Comorbiditeit, geassocieerd met gevorderde leeftijd, performance status en de waarschijnlijke tolerantie voor chemotherapie dient daarom grondig geëvalueerd te worden voor het begin van de behandeling bij ouderen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddelinteracties waargenomen tussen ramucirumab en paclitaxel. De farmacokinetiek van paclitaxel wordt niet beïnvloed als het wordt toegediend samen met ramucirumab en de farmacokinetiek van ramucirumab wordt niet beïnvloed als het wordt toegediend samen met paclitaxel. De farmacokinetiek van irinotecan en zijn actieve metaboliet, SN-38, werd niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening met ramucirumab. De farmacokinetiek van docetaxel werd niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening met ramucirumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dient geadviseerd te worden niet zwanger te worden tijdens de ramucirumab behandeling en zij dienen geïnformeerd te worden over het mogelijke gevaar voor de zwangerschap en de foetus. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis van de ramucirumab behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ramucirumab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Omdat angiogenese essentieel is voor het behoud van de zwangerschap en de foetale ontwikkeling, kan de remming van de angiogenese na toediening van ramucirumab negatieve gevolgen hebben op de zwangerschap en op de foetus. Cyramza dient alleen gebruikt te worden als het mogelijke voordeel voor de moeder het mogelijke risico tijdens de zwangerschap rechtvaardigt. Als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met ramucirumab dient ze geïnformeerd te worden over de mogelijke risico's voor het behoud van de zwangerschap en over de risico's voor de foetus. Cyramza wordt niet aanbevolen voor het gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ramucirumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uitscheiding in de moedermelk en orale absorptie zijn naar verwachting laag. Omdat een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet kan worden uitgesloten dient tijdens de behandeling met Cyramza en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis gestopt te worden met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ramucirumab op de vruchtbaarheid van de mens. Gebaseerd op dierstudies is het waarschijnlijk dat de vrouwelijke vruchtbaarheid tijdens de behandeling met ramucirumab negatief wordt beïnvloed (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cyramza heeft, zo ver bekend, geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten symptomen krijgen die hun concentratie- of reactievermogen beïnvloeden, wordt aanbevolen dat zij geen auto besturen of machines bedienen totdat dat het effect verdwijnt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die in verband gebracht worden met de behandeling met ramucirumab (als enkelvoudig middel of in combinatie met cytotoxische chemotherapie) zijn:

- Maag- en darmperforatie (zie rubriek 4.4)
- Ernstige maag-darmbloeding (zie rubriek 4.4)
- Arteriële trombo-embolische voorvallen (zie rubriek 4.4).

De vaakst waargenomen bijwerkingen bij patiënten behandeld met ramucirumab zijn: neutropenie, vermoeidheid/asthenie, leukopenie, epistaxis, diarree en stomatitis.

Tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij patiënten met gevorderd maagkanker, mCRC of NSCLC staan hieronder vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse, frequentie en mate van ernst. Voor de classificatie van de frequentie is de volgende conventie gebruikt:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gegroepeerd in volgorde van afnemende ernst.

Maagkanker

Ramucirumab in combinatie met paclitaxel

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van de bijwerkingen weer, gebaseerd op resultaten uit

RAINBOW, een fase 3-studie bij volwassen patiënten met gevorderde maagkanker, gerandomiseerd op behandeling met ramucirumab in combinatie met paclitaxel of placebo plus paclitaxel.

Tabel 6: Bijwerkingen gerapporteerd bij $\geq 5\%$ van de met ramucirumab behandelde patiënten in RAINBOW

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerking	Cynamza plus paclitaxel (N=327)		Placebo plus paclitaxel (N=329)	
			Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad ≥ 3 (%)	Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad ≥ 3 (%)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie	54,4	40,7	31,0	18,8
	Zeer vaak	Leukopenie	33,9	17,4	21,0	6,7
	Zeer vaak	Trombocytopenie	13,1	1,5	6,1	1,8
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypoalbuminemie	11,0	1,2	4,9	0,9
Bloedvat-aandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Maag-darmbloedingen ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Zeer vaak	Stomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Zeer vaak	Diarree	32,4	3,7	23,1	1,5
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Proteïnurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid/Asthenie	56,9	11,9	43,8	5,5
	Zeer vaak	Perifeer oedeem	25,1	1,5	13,7	0,6

^a Waaronder hypertensieve cardiomyopathie

^b Onder de MedDRA-voorkeursterm vallen anale bloeding, bloeding met diarree, maagbloeding, maag-darmbloeding, hematemesis, hematochezie, hemorroïdale bloeding, syndroom van Mallory-Weiss, melaena, oesofageale bloeding, rectale bloeding en gastro-intestinale bloeding in het bovenste gedeelte van het spijsverteringskanaal.

Klinisch relevante bijwerkingen, gerapporteerd bij $\geq 1\%$ en $< 5\%$ van de met ramucirumab plus paclitaxel behandelde patiënten in RAINBOW waren maag- en darmperforatie (1,2% ramucirumab plus paclitaxel versus 0,3% voor placebo plus paclitaxel) en sepsis (3,1% ramucirumab plus paclitaxel versus 1,8% voor placebo plus paclitaxel).

Ramucirumab als enkelvoudig middel

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van de bijwerkingen weer, gebaseerd op resultaten uit REGARD, een fase 3 studie bij volwassen patiënten met gevorderd maagkanker, gerandomiseerd op behandeling met ramucirumab als enkelvoudig middel plus de beste ondersteunende zorg of placebo plus de beste ondersteunende zorg.

Tabel 7: Bijwerkingen gerapporteerd bij $\geq 5\%$ van de met ramucirumab behandelde patiënten in REGARD

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerking ^{a,b}	Cynamza (N=236)		Placebo (N=115)	
			Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad 3-4 (%)	Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad 3-4 (%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypokaliëmie ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Vaak	Hyponatriëmie	5,5	3,4	1,7	0,9
Zenuwstelsel-aandoeningen	Vaak	Hoofdpijn	9,3	0	3,5	0
Bloedvat-aandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Zeer vaak	Diarree	14,4	0,8	8,7	1,7

^a MedDRA voorkeursterm (versie 15.0)

^b Er waren geen graad 5 bijwerkingen voor Cynamza. Er was één bijwerking graad 4 voor hypokaliëmie en één voor hyponatriëmie.

^c Verwijst naar NCI CTCAE criteria (Versie 4.0) voor elke graad van toxiciteit.

^d Inclusief MedDRA voorkeurstermen: verlaagd bloedkalium en hypokaliëmie.

^e Inclusief MedDRA voorkeurstermen: verhoogde bloeddruk en hypertensie.

^f Inclusief MedDRA voorkeurstermen: buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn en pijn aan de lever.

Klinisch relevante bijwerkingen, die bij $\geq 1\%$ en $< 5\%$ van de met ramucirumab behandelde patiënten in REGARD zijn gerapporteerd, waren: neutropenie, arteriële trombo-embolische gebeurtenissen (zie rubriek 4.2 en 4.4), darmobstructie, epistaxis en huiduitslag.

Klinisch relevante reacties (waaronder \geq graad 3) die in verband gebracht worden met anti-angiogene therapie en die door klinische studies heen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met ramucirumab waren maag- en darmperforaties, infusiegerelateerde reacties en proteïnurie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Colorectaal carcinoom

Ramucirumab in combinatie met FOLFIRI

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van de bijwerkingen weer, gebaseerd op resultaten uit RAISE, een fase 3-studie bij volwassen patiënten met mCRC, gerandomiseerd op behandeling met ramucirumab plus FOLFIRI of placebo plus FOLFIRI.

Tabel 8: Bijwerkingen gerapporteerd bij $\geq 5\%$ van de met ramucirumab behandelde patiënten in RAISE

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerking	Cynamza plus FOLFIRI (N=529)		Placebo plus FOLFIRI (N=528)	
			Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad ≥ 3 (%)	Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad ≥ 3 (%)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie	58,8	38,4	45,6	23,3
	Zeer vaak	Trombocytopenie	28,4	3,0	13,6	0,8
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypoalbuminemie	5,9	1,1	1,9	0,0
Bloedvat-aandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie	26,1	11,2	8,5	2,8
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis	33,5	0,0	15,0	0,0
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Maag-darmbloedingen	12,3	1,9	6,8	1,1
	Zeer vaak	Stomatitis	30,8	3,8	20,8	2,3
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Proteïnurie ^a	17,0	3,0	4,5	0,2
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Palmair-plantair erythro-dysesthesie-syndroom	12,9	1,1	5,5	0,4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Perifeer oedeem	20,4	0,2	9,1	0,0

^a waaronder gevallen van nefrotisch syndroom

Klinisch relevante bijwerkingen die bij $\geq 1\%$ en $< 5\%$ van de met ramucirumab plus FOLFIRI behandelde patiënten in RAISE zijn gerapporteerd waren: gastro-intestinale perforatie (1,7% bij ramucirumab plus FOLFIRI versus 0,6% bij placebo plus FOLFIRI).

Bij mCRC-patiënten behandeld met ramucirumab plus FOLFIRI in de RAISE-studie was proteïnurie (1,5 %) de vaakst voorkomende ($\geq 1\%$) bijwerking die leidde tot stoppen met ramucirumab. De vaakst voorkomende ($\geq 1\%$) bijwerkingen die leidden tot stoppen met een of meer componenten van FOLFIRI waren: neutropenie (12,5%), trombocytopenie (4,2%), diarree (2,3%) en stomatitis (2,3%). De 5-FU-bolus was de FOLFIRI component waarmee het vaakst gestopt werd.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Ramucirumab in combinatie met docetaxel

De onderstaande tabel geeft de frequentie en ernst van de bijwerkingen weer gebaseerd op resultaten uit REVEL, een fase 3-studie bij volwassen patiënten met NSCLC, gerandomiseerd op behandeling met ramucirumab in combinatie met docetaxel of placebo plus docetaxel.

Tabel 9: Bijwerkingen gerapporteerd bij $\geq 5\%$ van de met ramucirumab behandelde patiënten in REVEL

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerking	Cyramza plus docetaxel (N=627)		Placebo plus docetaxel (N=618)	
			Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad 3-4 (%)	Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad 3-4 (%)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie met koorts	15,9	15,9	10,0	10,0
	Zeer vaak	Neutropenie	55,0	48,8	46,0	39,8
	Zeer vaak	Trombocytopenie	13,4	2,9	5,2	0,6
Bloedvat-aandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie	10,8	5,6	4,9	2,1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis	18,5	0,3	6,5	0,2
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Stomatitis	23,3	4,3	12,9	1,6
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid/asthenie	54,7	14,0	50,0	10,5
	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking	16,1	2,9	7,0	0,5
	Zeer vaak	Perifeer oedeem	16,3	0	8,6	0,3

Klinisch relevante bijwerkingen gerapporteerd bij $\geq 1\%$ en $< 5\%$ van de met ramucirumab plus docetaxel behandelde patiënten in REVEL waren hyponatriëmie (4,8 % ramucirumab plus docetaxel versus 2,4 % voor placebo plus docetaxel), proteïnurie (3,3 % ramucirumab plus docetaxel versus 0,8 % voor placebo plus docetaxel) en gastro-intestinale perforaties (1 % ramucirumab plus docetaxel versus 0,3 % voor placebo plus docetaxel).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering bij mensen. Cyramza is in een fase I studie toegediend tot 10 mg/kg elke twee weken zonder een maximaal te verdragen dosis te bereiken. In geval van overdosering dient ondersteunende therapie toegepast te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica, monoklonale antilichamen, ATC-code: LO1XC21

Werkingsmechanisme

Vasculaire endotheelgroeifactorreceptor (VEGF- receptor) 2 is de voornaamste mediator van door VEGF geïnduceerde angiogenese. Ramucirumab is een humaan op de receptor gericht antilichaam, dat specifiek VEGF receptor 2 bindt en binding van VEGF-A, VEGF-C en VEGF-D blokkeert. Daardoor verhindert ramucirumab de ligand-gestimuleerde activering van VEGF receptor 2 en zijn, in een later stadium, signalerende componenten, waaronder p44/p42 mitogeen-geactiveerde proteïnekinasen, waarbij het de ligand-geïnduceerde proliferatie en migratie van humane endotheelcellen neutraliseert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Maagkanker:

RAINBOW

RAINBOW, een mondiale, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel, werd uitgevoerd onder 665 patiënten met lokaal terugkerende en niet-reseceerbare of gemetastaseerde maagkanker (waaronder GEJ-adenocarcinoom) na platina- en fluoropyrimidine bevattende chemotherapie, met of zonder antracycline. Het primaire eindpunt was totale overleving (OS) en secundaire eindpunten waren onder andere progressievrije overleving (PFS) en overall responsratio (ORR). Vereist was dat patiënten progressie van de ziekte ervaren hadden gedurende de eerstelijnsbehandeling of binnen 4 maanden na de laatste dosis van de eerstelijns behandeling en dat zij een ECOG-PS hadden van 0-1. Patiënten werden in een 1:1 ratio gerandomiseerd op het ontvangen van Cyramza plus paclitaxel (n=330) of placebo plus paclitaxel (n=335). De randomisatie werd gestratificeerd door geografische regio, tijd tot progressie vanaf de start van de eerstelijns behandeling (< 6 maanden versus ≥ 6 maanden) en de meetbaarheid van de ziekte. Cyramza 8 mg/kg of placebo werd toegediend via intraveneuze infusie elke 2 weken (op dag 1 en 15) van een cyclus van 28 dagen. Paclitaxel 80 mg/m² werd toegediend via intraveneuze infusie op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen.

Een meerderheid (75%) van de in de studie gerandomiseerde patiënten kreeg vooraf een combinatietherapie van platina en fluoropyrimidine zonder antracycline. De rest (25%) kreeg vooraf een combinatietherapie van platina en fluoropyrimidine met antracycline. Twee derde van de patiënten had progressie van de ziekte gedurende de eerstelijns behandeling (66,8%). In de uitgangssituatie waren de patiëntdemografie en de ziektekenmerken over de twee armen geheel in balans: de gemiddelde leeftijd was 61 jaar; 71% van de patiënten was man; 61% was blank, 35% Aziatisch; de ECOG-PS was 0 voor 39% van de patiënten, 1 voor 61% van de patiënten; 81% van de patiënten had een meetbare ziekte en 79% had maagkanker; 21% had GEJ adenocarcinoom. De meerderheid van de patiënten (76%) had progressie van de ziekte ervaren binnen 6 maanden na de start van de eerstelijns behandeling. Voor patiënten behandeld met Cyramza plus paclitaxel was de mediane behandelingsduur 19 weken en voor patiënten behandeld met placebo plus paclitaxel was de mediane behandelingsduur 12 weken. De mediane relatieve dosisintensiteit van Cyramza was 98,6% en die van placebo was 99,6%. De mediane relatieve dosisintensiteit van paclitaxel was 87,7% voor de arm met Cyramza plus paclitaxel en 93,2% voor de arm met placebo plus paclitaxel. Een vergelijkbaar percentage patiënten stopte met de behandeling wegens bijwerkingen: 12% van de patiënten behandeld met Cyramza plus paclitaxel vergeleken met 11% van de patiënten behandeld met placebo plus paclitaxel. Systemische antikankerbehandeling na stoppen werd gegeven aan 47,9% van de patiënten die Cyramza plus paclitaxel kregen en aan 46,0% van de patiënten die placebo plus paclitaxel kregen.

Totale overleving was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus paclitaxel kregen vergeleken met degenen die placebo plus paclitaxel kregen (HR 0,807; 95%-BI: 0,678 tot 0,962; p=0,0169). Er was een toename in mediane overleving van 2,3 maanden ten gunste van de arm met Cyramza plus paclitaxel: 9,63 maanden in de arm met Cyramza plus paclitaxel en 7,36 maanden in de arm met placebo plus paclitaxel. Progressievrije overleving was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus

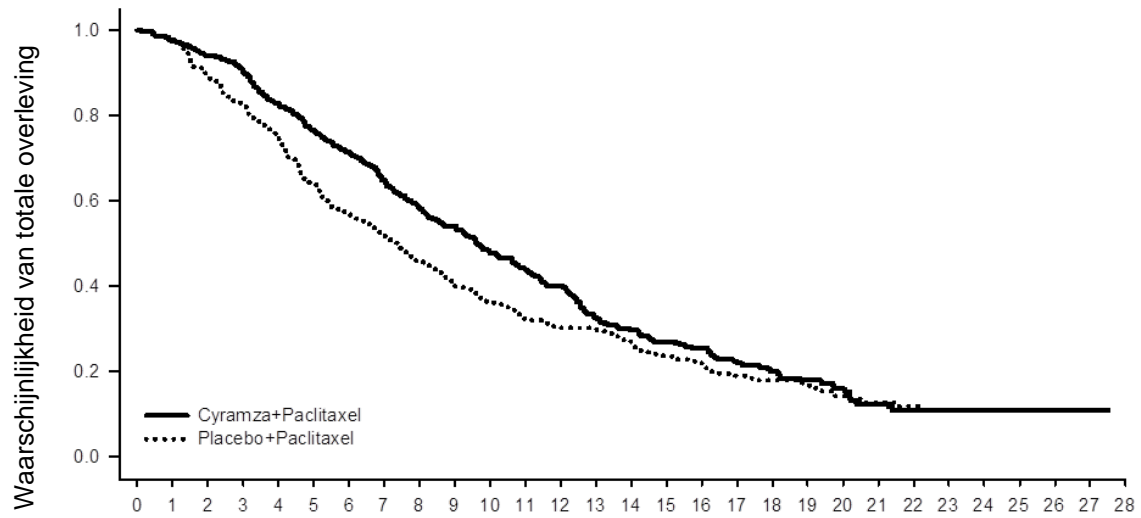
paclitaxel kregen vergeleken met degenen die placebo plus paclitaxel kregen (HR 0,635; 95%-BI: 0,536 tot 0,752; $p < 0,0001$). Er was een toename in mediane PFS van 1,5 maanden ten gunste van de arm met Cyramza plus paclitaxel: 4,4 maanden in de arm met Cyramza plus paclitaxel en 2,9 maanden in de arm met placebo plus paclitaxel. Objectieve responsratio [ORR (complete respons [CR] + partiële respons [PR])] was significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus paclitaxel kregen vergeleken met degenen die placebo plus paclitaxel kregen (oddsratio 2,140; 95%-BI: 1,499 tot 3,160; $p = 0,0001$). De ORR in de arm met Cyramza plus paclitaxel was 27,9% en in de arm met placebo plus paclitaxel 16,1%. Verbeteringen in OS en PFS werden consistent waargenomen in van te voren gespecificeerde subgroepen gebaseerd op leeftijd, sekse, ras en in de meeste andere van te voren gespecificeerde subgroepen. Tabel 8 laat de resultaten qua werkzaamheid zien.

Tabel 10: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens – Intent-to-treat- (ITT-)populatie

	Cyramza plus paclitaxel N=330	Placebo plus paclitaxel N=335
Totale overleving, maanden		
Mediaan (95% BI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Hazardratio (95% BI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	0,0169	
Progressievrije overleving, maanden		
Mediaan (95% BI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Hazardratio (95% BI)	0,635 (0,536, 0,752)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	<0,0001	
Objectieve responsratio (CR +PR)		
Percentage (95% BI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Oddsratio	2,140 (1,449, 3,160)	
Gestratificeerde CMH p-waarde	0,0001	

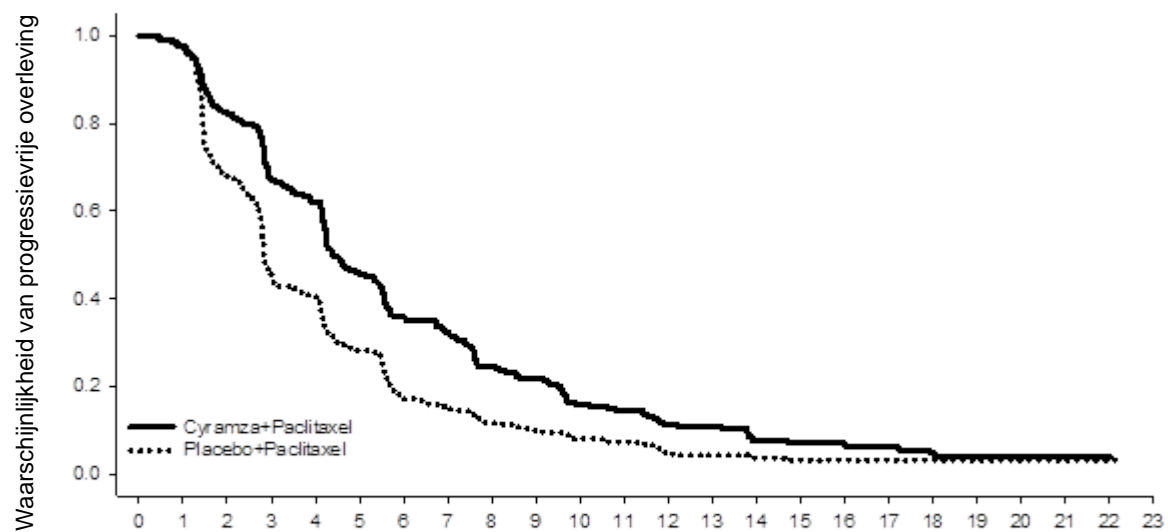
Afkeringen: BI= Betrouwbaarheidsinterval, CR= complete respons, PR= partiële respons, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Figuur 1: Kaplan-Meier-curven van totale overleving voor Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in RAINBOW



	Tijd vanaf randomisatie (maanden)																															
Aantal risicopatiënten	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+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0																	
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0																	

Figuur 2: Kaplan-Meier-curven van progressievrije overleving voor Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in RAINBOW



	Tijd vanaf randomisatie (maanden)																							
Aantal risicopatiënten	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+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, een multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met Cyramza plus beste ondersteunende zorg versus placebo plus beste ondersteunende zorg, werd uitgevoerd onder 355 patiënten met lokaal terugkerende en niet-reseceerbare of gemetastaseerde maagkanker (waaronder adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang) na platina- of fluoropyrimidine bevattende chemotherapie. Het primaire eindpunt was OS en secundaire eindpunten waren onder andere PFS. Vereist was dat patiënten progressie van de ziekte ervaren hadden gedurende of binnen 4 maanden na de laatste dosis van de eerstelijns behandeling voor gemetastaseerde ziekte of gedurende aanvullende behandeling of binnen 6 maanden na de laatste dosis van de aanvullende behandeling en dat zij een de ECOG-PS hadden van 0-1. Om in de studie

geïnccludeerd te worden, moesten de patiënten een totaal bilirubine van $\leq 1,5$ mg/dl hebben en een ASAT en ALAT ≤ 3 maal de ULN of ≤ 5 maal de ULN als er levermetastasen waren. Patiënten werden in een 2:1 ratio gerandomiseerd op het ontvangen van een intraveneuze infusie van Cyramza 8 mg/kg (n=238) of placebo (n=117) elke 2 weken. De randomisatie werd gestratificeerd door gewichtsverlies over de voorafgaande 3 maanden ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), geografische regio en locatie van de primaire tumor (maag versus GEJ).

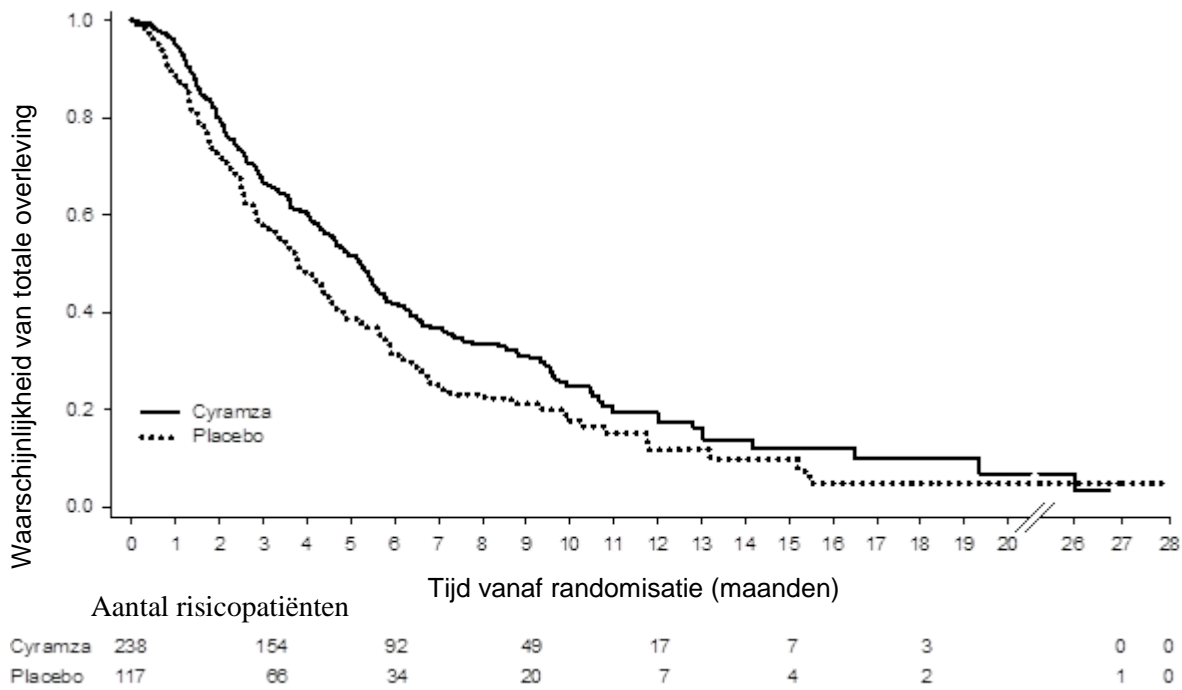
Demografie en aard van de ziekte in de uitgangssituatie waren gebalanceerd. De ECOG-PS was 1 bij 72% van de patiënten. Er waren geen patiënten met levercirrose Child-Pugh B of C in REGARD opgenomen. 11% van de patiënten behandeld met Cyramza en 6% van de patiënten met placebo stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen. De totale overleving was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza kregen vergeleken met patiënten die placebo kregen (hazardratio [HR] 0,776; 95% BI: 0,603 tot 0,998; p=0,0473), overeenkomend met een reductie van 22% van het overlijdensrisico en een toename in mediane overleving tot 5,2 maanden voor Cyramza en 3,8 maanden voor placebo. Progressievrije overleving was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza kregen vergeleken met patiënten met placebo (HR 0,483; 95% BI: 0,376 tot 0,620; p<0,0001), overeenkomend met een reductie van 52% van het risico van progressie of overlijden en een toename van de mediane PFS tot 2,1 maand voor Cyramza en 1,3 maanden voor placebo. Resultaten van de werkzaamheid worden getoond in tabel 11.

Tabel 11: Samenvatting van de werkzaamheidsgegevens – ITT-populatie

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Totale overleving, maanden		
Mediaan (95% BI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Hazardratio (95% BI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	0,0473	
Progressievrije overleving, maanden		
Mediaan (95% BI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Hazardratio (95% BI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	<0,0001	
12 weken PFS-ratio% (95% BI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Afkeringen: BI = betrouwbaarheidsinterval

Figuur 3: Kaplan-Meier-curven van totale overleving voor Cyramza versus placebo in REGARD



Gebaseerd op beperkte gegevens van de REGARD patiënten met HER2-positieve maag- of GEJ adenocarcinoom en patiënten met een eerdere behandeling met trastuzumab (in RAINBOW) wordt het onwaarschijnlijk geacht dat Cyramza een schadelijk of geen effect heeft bij patiënten met HER2-positieve maagkanker. *Post hoc* niet-gestratificeerde subgroepanalyse van de RAINBOW patiënten die eerder behandeld zijn met trastuzumab (n=39) suggereerde een overlevingsvoordeel bij zulke patiënten (HR 0,679, 95% BI 0,327, 1,419) en lieten een voordeel zien op de progressievrije overleving (PSF) (HR 0,399, 95% BI 0,194, 0,822).

Colorectaal carcinoom

RAISE

RAISE was een mondiale, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI, bij patiënten met mCRC, die tijdens of na eerstelijnsbehandeling met bevacizumab, oxaliplatine en een fluoropyrimidine progressie van de ziekte vertoonden. Patiënten moesten een ECOG-PS 0 of 1 hebben en progressie van de ziekte binnen 6 maanden na de laatste dosis van de eerstelijnsbehandeling. Patiënten moesten een adequate lever- en nier- en bloedstollingsfunctie hebben. Patiënten met een voorgeschiedenis van erfelijke of verworven bloedings- of trombotische aandoeningen, die niet onder controle waren, met een recente voorgeschiedenis van ernstige bloeding (graad ≥ 3) of patiënten die een arteriële trombose hadden doorgemaakt in de 12 maanden voorafgaand aan de randomisatie, werden uitgesloten. Ook werden patiënten uitgesloten die een van de volgende aandoeningen hadden doorgemaakt: een arteriële trombose, hypertensie graad 4, proteïnurie graad 3, bloeding of darmperforatie graad 3-4 tijdens de eerstelijnsbehandeling met bevacizumab.

In totaal 1.072 patiënten werden gerandomiseerd (1:1) op ofwel Cyramza (n=536) 8 mg/kg ofwel placebo (n=536), beide in combinatie met FOLFIRI. Alle geneesmiddelen werden intraveneus toegediend. Het FOLFIRI-regime was: irinotecan 180 mg/m² toegediend in 90 minuten en folinezuur 400 mg/m² gelijktijdig toegediend in 120 minuten; gevolgd door een bolus 5-fluoro-uracil (5-FU) 400 mg/m² in 2 tot 4 minuten; daarna 5-FU 2.400 mg/m² toegediend als continu infuus gedurende 46 tot 48 uur. De behandelcycli werden in beide armen iedere 2 weken herhaald. Patiënten die vanwege een bijwerking stopten met een of meer behandelcomponenten mochten de behandeling voortzetten met de andere behandelcomponenten tot progressie van de ziekte of optreden van onacceptabele toxiciteit. Het primaire eindpunt was OS en secundaire eindpunten waren onder andere PFS, objectieve responsratio (ORR), en Kwaliteit van Leven (QoL) gebruik makend van de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)

QLQ-C30. De randomisatie werd gestratificeerd door geografische regio, KRAS-status van de tumor (mutatie of wildtype) en de tijd tot progressie van de ziekte (TTP) na begin van de eerstelijnsbehandeling (< 6 maanden versus \geq 6 maanden).

Demografische karakteristieken en karakteristieken gebaseerd op de uitgangssituatie voor de ITT-populatie waren gelijk tussen de behandelarmen. De mediane leeftijd was 62 jaar en 40% van de patiënten waren \geq 65 jaar; 57% van de patiënten was man; 76% was blank en 20% was Aziatisch; 49% had een ECOG-PS 0; 49% van de patiënten had tumoren met KRAS-mutatie; en 24% van de patiënten had een TTP < 6 maanden na het begin van de eerstelijnsbehandeling. Systemische antikankerbehandeling na stoppen werd gegeven aan 54% van de patiënten die Cyramza plus FOLFIRI kregen en aan 56% van de patiënten die placebo plus FOLFIRI kregen.

Totale overleving was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus FOLFIRI kregen vergeleken met degenen die placebo plus FOLFIRI kregen (HR 0,844; 95%-BI: 0,730 tot 0,976; $p=0,0219$). Er was een toename in mediane overleving van 1,6 maanden ten gunste van de arm Cyramza plus FOLFIRI: 13,3 maanden in de arm Cyramza plus FOLFIRI en 11,7 maanden in de arm placebo plus FOLFIRI. Progressievrije overleving was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus FOLFIRI kregen vergeleken met degenen die placebo plus FOLFIRI kregen (HR 0,739; 95%-BI: 0,697 tot 0,903; $p=0,0005$). Er was een verhoging van de mediane PFS van 1,2 maanden ten gunste van de arm Cyramza plus FOLFIRI: 5,7 maanden in de arm Cyramza plus FOLFIRI en 4,5 maanden in de arm placebo plus FOLFIRI. De resultaten van de werkzaamheid worden getoond in tabel 12 en de figuren 4 en 5.

Er werden analyses voor OS en PFS uitgevoerd die vooraf door stratificatiefactoren waren gespecificeerd. De HR van OS was 0,82 (95%-BI: 0,67 tot 1,0) bij patiënten met een KRAS-wildtype tumor, en 0,89 (95%-BI: 0,73 tot 1,09) bij patiënten met een tumor met KRAS-mutatie. Voor patiënten met TTP \geq 6 maanden na begin van de eerstelijnsbehandeling was de HR van OS 0,86 (92%-BI: 0,73 tot 1,01) en 0,86 (95%-BI: 0,64 tot 1,13) bij patiënten met TTP < 6 maanden na begin van de eerstelijnsbehandeling.

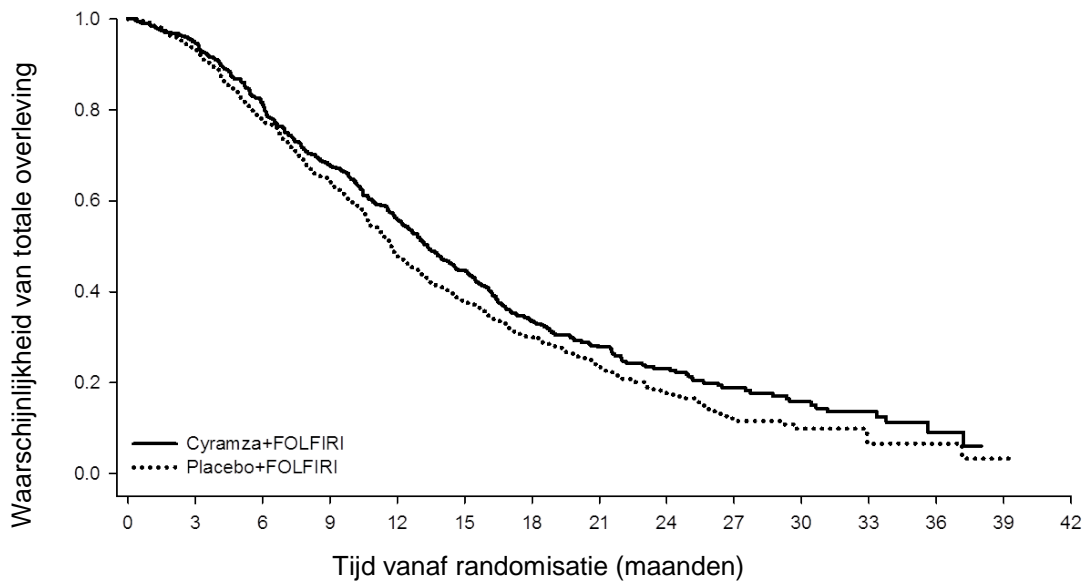
Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses voor zowel PFS als OS naar leeftijd (<65 en \geq 65 jaar), geslacht, ras, ECOG-PS (0 of \geq 1), aantal aangedane organen, alleen levermetastasen, plaats van de primaire tumor (colon of rectum), carcino-embryonale antigeenspiegels (<200 μ g/l, \geq 200 μ g/l) vertoonden allemaal een behandelingseffect ten gunste van Cyramza plus FOLFIRI ten opzichte van placebo plus FOLFIRI. In 32 van de 33 van te voren gespecificeerde subgroepanalyses voor OS was de HR < 1,0. De enige subgroep met een HR > 1 betrof patiënten met ziekteprogressie vanaf de start met eerstelijnsbehandeling met bevacizumab van < 3 maanden (HR 1,02 [95%-BI: 0,68 tot 1,55]). Deze ene subgroep is een groep die beschouwd kan worden een agressieve ziekte te hebben die relatief moeilijk te genezen is met eerstelijnsbehandeling. In beide behandelarmen hadden patiënten, die neutropenie kregen, een langere totale overleving dan degenen die geen neutropenie kregen. De mediane OS bij patiënten met enige graad van neutropenie was groter in de ramucirumabarm (16,1 maanden) dan in de placeboarm (12,6 maanden). De mediane OS bij patiënten die geen neutropenie kregen was 10,7 maanden in beide armen.

Tabel 12: Samenvatting van de werkzaamheidsgegevens – ITT-populatie

	Cyramza plus FOLFIRI N=536	Placebo plus FOLFIRI N=536
Totale overleving, maanden		
Mediaan (95%-BI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Hazardratio (95%-BI)	0,84 (0,73, 0,98)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	0,022	
Progressievrije overleving, maanden		
Mediaan (95%-BI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Hazardratio (95%-BI)	0,79 (0,70, 0,90)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	<0,001	

Afkortingen: BI = Betrouwbaarheidsinterval

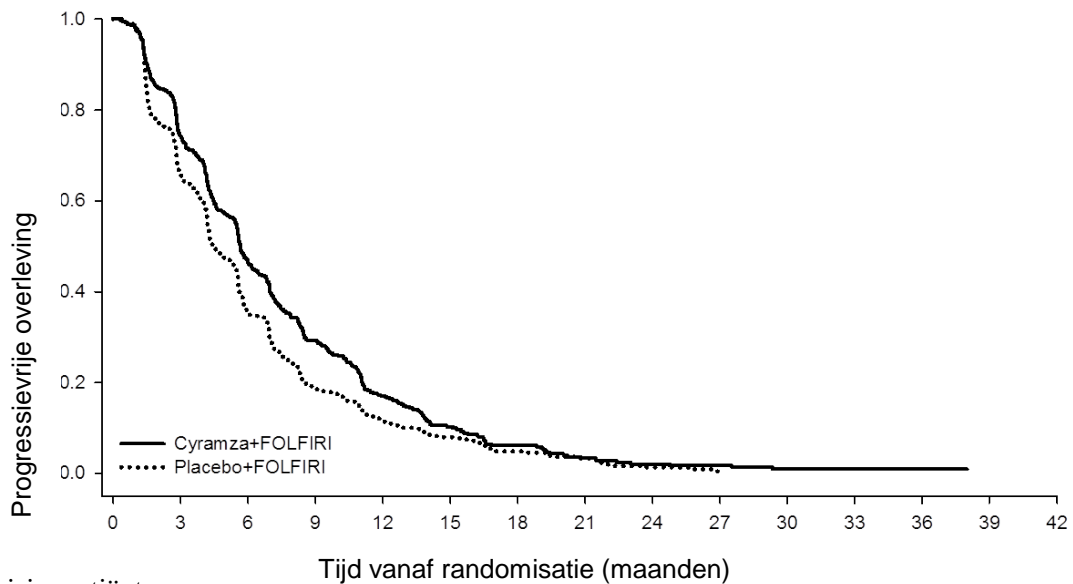
Figuur 4: Kaplan-Meier-curven van totale overleving voor Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in RAISE



Aantal risicopatiënten

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

Figuur 5: Kaplan-Meier-curven van progressievrije overleving voor Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in RAISE



Aantal risicopatiënten

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

De ORR was gelijk voor de beide behandelarmen (13,4% versus 12,5% voor respectievelijk ramucirumab plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI). De *disease control rate* (volledige respons plus gedeeltelijke respons plus stabiele ziektesituatie) was numeriek hoger bij patiënten in de arm ramucirumab plus FOLFIRI vergeleken met de arm placebo plus FOLFIRI (respectievelijk 74,1% versus 68,8%). Voor de EORTC

QLQ-C30, rapporteerden de patiënten in de arm ramucirumab plus FOLFIRI in de meeste schalen een tijdelijke afname in Kwaliteit van Leven, vergeleken met patiënten in de arm placebo plus FOLFIRI. Er werden enkele verschillen tussen de armen gerapporteerd na de eerste behandelmaand.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

REVEL

REVEL, een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel, werd uitgevoerd bij 1253 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC van de histologische categorieën plaveiselcelcarcinoom of niet-plaveiselcelcarcinoom met progressie van de ziekte op of na één op platina gebaseerde behandeling. Het primaire eindpunt was OS. Patiënten werden in een 1:1 verhouding gerandomiseerd op Cyramza plus docetaxel (n=628) of placebo plus docetaxel (n=625). De randomisatie werd gestratificeerd door geografische regio, geslacht, voorafgaande onderhoudsbehandeling en ECOG-PS. Cyramza (10 mg/kg) of placebo en docetaxel (75 mg/m²) werden elk toegediend per intraveneus infuus op dag 1 van een cyclus van 21 dagen. Onderzoekscentra in Oost-Azië dienden een gereduceerde dosis docetaxel toe van 60 mg/m² elke 21 dagen. Patiënten met recent doorgemaakte ernstige long-, maag-darmkanaal- of postoperatieve bloeding, blijken van hemorragieën in CZS, betrokkenheid van een grote luchtweg of bloedvat bij tumor, holtevorming binnen de tumor en een voorgeschiedenis van significante bloeding of trombotische aandoeningen die niet onder controle waren, werden uitgesloten. Ook patiënten die antistollingsbehandeling in enige vorm kregen en/of chronische behandeling met NSAID's of andere plaatjesaggregatieremmers en degenen met onbehandelde, klinisch instabiele hersen-/CZS-metastasen werden uitgesloten. Aspirinegebruik tot 325 mg/dag werd toegestaan (zie rubriek 4.4). Een beperkt aantal niet-blanke, vooral zwarte patiënten (2,6%) werd geïnccludeerd. Er is daarom een beperkte ervaring met de combinatie van ramucirumab en docetaxel bij deze patiënten met gevorderd NSCLC en ook bij patiënten met nierfunctiestoornis, cardiovasculaire ziekten en obesitas.

Patiëntendemografie en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren in de twee armen in het algemeen in evenwicht met elkaar: de mediane leeftijd was 62 jaar; 67% van de patiënten was man; 82% blank, 13% Aziatisch; de ECOG-PS was 0 voor 32% van de patiënten, 1 voor 67% van de patiënten, 73% van de patiënten had de histologische categorie niet-plaveiselcelcarcinoom en 26% de histologische categorie plaveiselcelcarcinoom. De meest voorkomende voorgaande behandelingen waren onder meer pemetrexed (38%), gemcitabine (2%), taxane (24%) en bevacizumab (14%); 22% van de patiënten kregen daarvoor onderhoudstherapie. De mediane duur van de behandeling met docetaxel was 14,1 weken voor de arm ramucirumab plus docetaxel (met een mediaan van 4,0 ontvangen infusies) en 12,0 weken voor de arm placebo plus docetaxel (met een mediaan van 4,0 ontvangen infusies).

De OS was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus docetaxel kregen vergeleken met diegenen die placebo plus docetaxel kregen (HR 0,857; 95%-BI: 0,751 tot 0,979; p=0,024). Er was een toename van de mediane overleving van 1,4 maanden ten gunste van de arm Cyramza plus docetaxel: 10,5 maanden in de arm Cyramza plus docetaxel en 9,1 maanden in de arm placebo plus docetaxel.

De PFS was statistisch significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus docetaxel kregen vergeleken met diegenen die placebo plus docetaxel kregen (HR 0,762; 95%-BI: 0,677 tot 0,859; p<0,001). Er was een toename van de mediane PFS van 1,5 maanden ten gunste van de arm Cyramza plus docetaxel: 4,5 maanden in de arm Cyramza plus docetaxel en 3 maanden in de arm placebo plus docetaxel. ORR was significant verbeterd bij patiënten die Cyramza plus docetaxel kregen vergeleken met diegenen die placebo plus docetaxel kregen (22,9% versus 13,6%, p<0,001). De primaire Kwaliteit van Leven- (QoL-)analyse liet tussen de behandelarmen een gelijke tijd tot verslechtering zien voor alle scores van de *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS).

Een consistente verbetering (ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel) werd in belangrijke subgroepen waargenomen voor PFS en OS. Resultaten voor OS-subgroep bevatten onder andere het volgende: de histologische categorie niet-plaveiselcelcarcinoom (HR 0,83; 95%-BI: 0,71 tot 0,97; mediane OS [mOS]: 11,1 versus 9,7 maanden) en de histologische categorie plaveiselcelcarcinoom (HR 0,88; 95%-BI: 0,69 tot 1,13; mOS: 9,5 versus 8,2 maanden); patiënten met eerdere onderhoudsbehandeling (HR 0,69; 95%-BI: 0,51 tot 0,93; mOS: 14,4 versus 10,4 maanden); tijd vanaf de start van eerdere therapie <9 maanden (HR 0,75; 95%-BI: 0,64 tot 0,88; mOS: 9,3 versus 7,0 maanden); patiënten <65 jaar (HR 0,74, 95%-BI: 0,62 tot 0,87; mOS: 11,3 versus 8,9 maanden). Er is een trend in de richting van minder werkzaamheid met

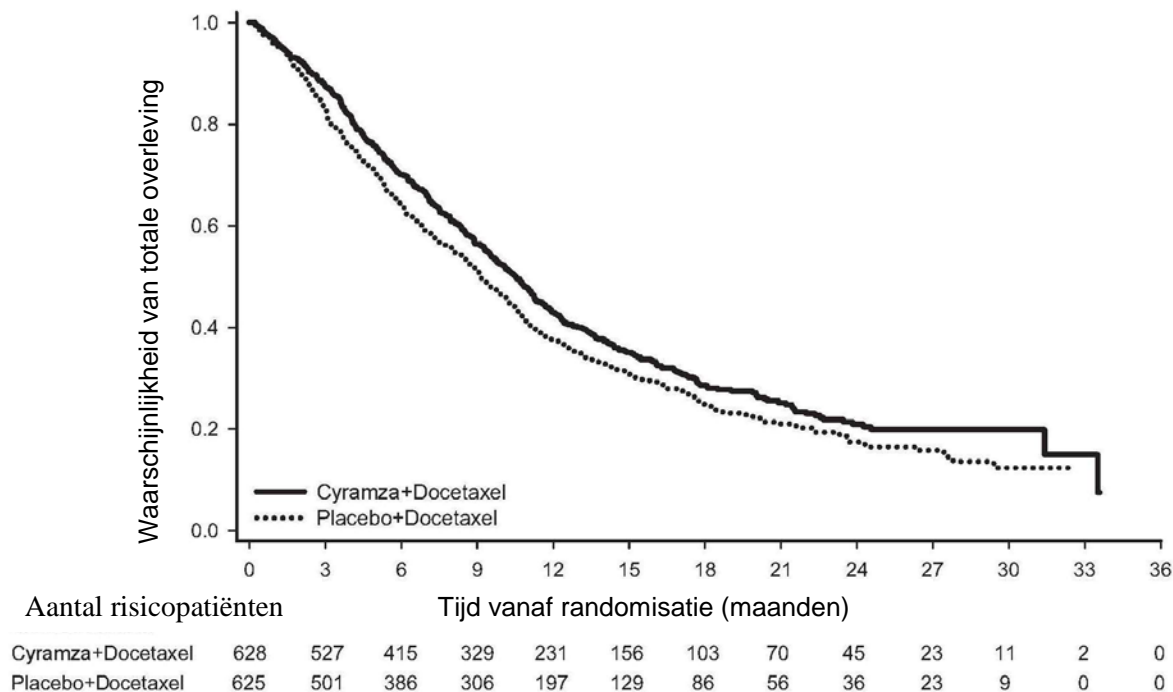
toenemende leeftijd waargenomen bij patiënten die ramucirumab plus docetaxel kregen voor de behandeling van gevorderd NSCLC met progressie van de ziekte na chemotherapie gebaseerd op platina (zie rubriek 5.1). Er zijn geen verschillen in werkzaamheid waargenomen in de subgroepen van patiënten ≥ 65 jaar (OS HR 1,10, 95%-BI: 0,89, 1,36; mediane OS [mOS]: 9,2 versus 9,3 maanden, zie rubriek 4.4), patiënten voorbehandeld met taxanen (HR 0,81; 95%-BI: 0,62 tot 1,07; mOS 10,8 versus 10,4 maanden) en degenen met tijd verlopen sinds de start van eerdere behandeling ≥ 9 maanden (HR 0,95; 95%-BI: 0,75 tot 1,2; mOS: 13,7 versus 13,3 maanden). Werkzaamheidsresultaten staan vermeld in tabel 13.

Tabel 13: Samenvatting van de werkzaamheidsdata IT- populatie

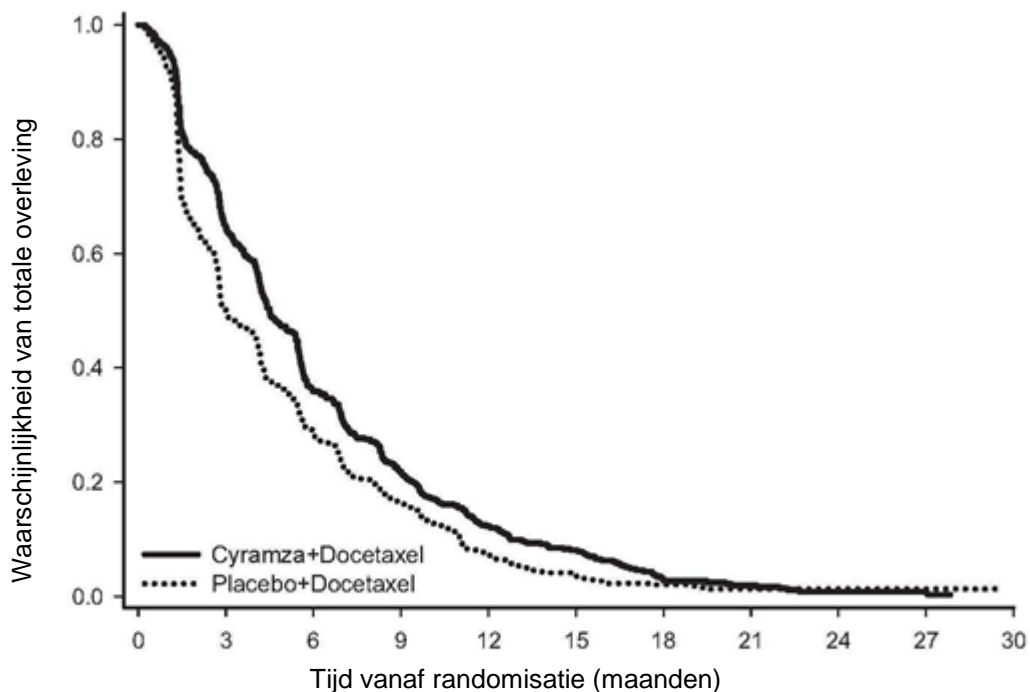
	Cyramza plus docetaxel N=628	Placebo plus docetaxel N=625
Overall survival, maanden		
Mediaan – maanden (95%-BI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Hazardratio (95%-BI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	0,024	
Progressievrije overleving (maanden)		
Mediaan (95%-BI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	<0,001	
Objectieve responsratio (CR + PR)		
Ratio – percentage (95%-BI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Gestratificeerde CMH p-waarde	<0,001	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval, CR= complete respons, PR= gedeeltelijke respons, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figuur 6: Kaplan-Meier-curven van totale overleving voor Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in REVEL



Figuur 7: Kaplan-Meier-curven van progressie-vrije overleving voor Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in REVEL



Aantal risicopatiënten	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

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ≥ 2 patiënten

Voor alle indicaties waren patiënten met een ECOG-score ≥ 2 uitgesloten van de belangrijke studies, waardoor de veiligheid en werkzaamheid van Cyramza bij deze patiëntengroep niet bekend zijn

Immunogeniciteit

Patiënten in twee fase 3 studies, RAINBOW en REGARD werden op meerdere tijdstippen getest op anti-geneesmiddel antilichamen (ADA's). Er werden monsters van 956 patiënten getest: 527 met ramucirumab behandelde patiënten en 429 met controlegeneesmiddel behandelde patiënten. Elf (2,2%) van de met ramucirumab behandelde patiënten en twee (0,5%) van de met controlegeneesmiddel behandelde patiënten ontwikkelden ADA's. Geen van de patiënten met ADA's kregen een IRR. Geen van de patiënten had neutraliserende antilichamen voor ramucirumab. Er zijn onvoldoende gegevens om het effect van ADA's op de werkzaamheid of veiligheid van ramucirumab te evalueren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cyramza in alle subgroepen van pediatrische patiënten met adenocarcinoom van de maag, adenocarcinoom van colon en rectum en longcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een doseringsregime van 8 mg/kg elke 2 weken waren de geometrische gemiddelden C_{min} van ramucirumab 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (spreiding van 6,3 tot 228 $\mu\text{g/ml}$) en 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (spreiding van 13,8 tot 234 $\mu\text{g/ml}$)

vóór toediening van respectievelijk de vierde en zevende dosis ramucirumab, gegeven als enkelvoudig middel, in het serum van patiënten met gevorderde maagkanker.

Na een doseringsregime van 8 mg/kg ramucirumab elke 2 weken in combinatie met FOLFIRI, waren de geometrische gemiddelden C_{\min} van ramucirumab 46,3 µg/ml (spreiding van 7,7 tot 119 µg/ml) en 65,1 µg/ml (spreiding van 14,5 tot 205 µg/ml) vóór toediening van respectievelijk de derde en vijfde dosis, in het serum van patiënten met gevorderde mCRC.

Na een doseringsregime van 10 mg/kg ramucirumab elke 3 weken waren de geometrische gemiddelden C_{\min} van ramucirumab 28,3 µg/ml (spreiding van 2,5 tot 108 µg/ml) en 38,4 µg/ml (spreiding van 3,1 tot 128 µg/ml) vóór toediening van respectievelijk de derde en vijfde dosis ramucirumab, gegeven in combinatie met docetaxel, in het serum van patiënten met NSCLC.

Absorptie

Cyamza wordt toegediend als een intraveneus infuus. Er zijn geen studies uitgevoerd met andere wijzen van toediening.

Distributie

Gebaseerd op de populatie farmacokinetische benadering (PopPK) was voor ramucirumab het gemiddelde distributievolume (% coëfficiënt van variatie [CV%]) bij steady state 5,4 l (15%).

Biotransformatie

Het metabolisme van ramucirumab is niet bestudeerd. Antilichamen worden voornamelijk geklaard door katabolisme.

Eliminatie

Gebaseerd op de PopPK was de gemiddelde (CV%) klaring van ramucirumab 0,015 l/uur (30%) en de gemiddelde halfwaardetijd was 14 dagen (20%).

Tijds- en dosisafhankelijkheid

Er was in de farmacokinetiek van ramucirumab geen duidelijke afwijking in de dosisproportionaliteit vanaf 6 mg/kg tot 20 mg/kg. Een accumulatie ratio van 1,5 werd voor ramucirumab waargenomen bij dosering elke 2 weken. Gebaseerd op simulaties met gebruik van het PopPK-model, zou steady state worden bereikt met de zesde dosis.

Ouderen

Gebaseerd op de PopPK was er geen verschil in blootstelling aan ramucirumab bij patiënten ≥ 65 jaar vergeleken met patiënten < 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om het effect van nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van ramucirumab te evalueren. Gebaseerd op de PopPK was de blootstelling aan ramucirumab gelijk bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] ≥ 60 tot < 90 ml/min), matig- ernstige nierfunctiestoornis (CrCl ≥ 30 tot < 60 ml/min) of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 tot 29 ml/min) vergeleken met patiënten met normale nierfunctie (CrCl ≥ 90 ml/min).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van ramucirumab te evalueren. Gebaseerd op de PopPK was de blootstelling aan ramucirumab gelijk bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $\geq 1,0 - 1,5$ maal de bovenste limiet van normaal (ULN) en elke ASAT of totaalbilirubine ≤ 1.0 ULN en ASAT $> ULN$) of matig-ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $> 1.5 - 3.0$ ULN en elke ASAT), vergeleken met patiënten met normale leverfunctie (totaal bilirubine en ASAT $\leq ULN$). Ramucirumab is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $> 3,0$ ULN en elke ASAT).

Andere speciale patiëntengroepen

Gebaseerd op PopPK, werd ontdekt dat de volgende covarianties geen impact hebben op de vrije beschikbaarheid van ramucirumab: leeftijd, sekse, ras, lichaamsgewicht, albuminespiegels.

Relatie tussen blootstelling en respons:

Werkzaamheid

Blootstelling-respons analyses wezen er op dat werkzaamheid door alle belangrijke studies heen een correlatie had met blootstelling aan ramucirumab. De werkzaamheid, gemeten met verbetering van OS en PFS, werd geassocieerd met toenemende mate van blootstelling aan ramucirumab ten gevolge van een dosis van 8 mg/kg ramucirumab gegeven elke 2 weken en van 10 mg/kg ramucirumab gegeven elke 3 weken.

Veiligheid

In de RAINBOW-studie werden de incidenties van hypertensie, neutropenie en leukopenie graad ≥ 3 hoger bij hogere blootstelling aan ramucirumab.

In de RAISE-studie werden de incidenties van neutropenie graad ≥ 3 hoger bij hogere blootstelling aan ramucirumab.

In de REVEL-studie werd de incidentie van neutropenie met koorts en hypertensie \geq graad 3 verhoogd bij een hogere blootstelling aan ramucirumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd om ramucirumab te testen op mogelijke carcinogeniteit of genotoxiciteit.

De doelwitorganen die zijn geïdentificeerd in toxiciteitsstudies met herhaalde toediening aan Cynomolgusapen waren nier (glomerulonefritis), bot (verdikking en abnormale endochondriale verbening van de epifytaire groeischijf) en vrouwelijke geslachtsorganen (afgenomen gewicht van ovaria en uterus). In verschillende organen werd een minimale graad van ontsteking en/of mononucleaire celfiltratie waargenomen.

Er zijn met ramucirumab geen specifieke toxiciteitsstudies uitgevoerd, hoewel diersmodellen angiogenese, VEGF en VEGF receptor 2 linken aan cruciale aspecten van de vrouwelijke reproductie, embryo-foetale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling. Gebaseerd op het werkingsmechanisme van ramucirumab is het waarschijnlijk dat ramucirumab bij dieren de angiogenese zal remmen en bijwerkingen op de vruchtbaarheid (ovulatie), placenta-ontwikkeling, foetale en postnatale ontwikkeling tot gevolg hebben.

Een enkelvoudige dosis ramucirumab verstoort de wondgenezing bij apen niet bij gebruik van een incisiemodel met volledige dikte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine

Histidinemonohydrochloride

Natriumchloride

Glycine (E640)

Polysorbaat 80 (E433)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cyramza mag niet worden toegediend of gemengd met dextroseoplossingen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar

Na verdunning

Indien bereid als aangegeven, bevatten oplossingen van Cyramza geen antimicrobiële conserveermiddelen.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van Cyramza in 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie is aangetoond voor 24 uur bij 2°C tot 8°C of gedurende 4 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product meteen gebruikt te worden. Als het niet meteen gebruikt wordt zijn de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaliter niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in een flacon (type I glas) met een chloorbutylrubberen stop, een aluminium verzegeling en een polypropyleen dop.

50 ml oplossing in een flacon (type I glas) met een chloorbutylrubberen stop, een aluminium verzegeling en een polypropyleen dop.

Verpakking met 1 flacon van 10 ml.

Verpakking met 2 flacons van 10 ml.

Verpakking met 1 flacon van 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

De flacon niet schudden

Bereid de oplossing voor infusie met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Elke flacon is alleen bedoeld voor eenmalig gebruik. Inspecteer de inhoud van de flacons vóór verdunning op vreemde deeltjes en verkleuring (het concentraat voor oplossing voor infusie dient helder tot licht opaalachtig te zijn en kleurloos tot licht geel zonder zichtbare deeltjes). De flacon weggooien als er vreemde deeltjes of verkleuring wordt vastgesteld.

Bereken de dosis en het volume ramucirumab dat nodig is voor het bereiden van de oplossing voor infusie. Flacons bevatten ofwel 100 mg ofwel 500 mg als een 10 mg/ml ramucirumab oplossing. Gebruik alleen 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie als verdunningsvloeistof.

Bij gebruik van een voorgevulde intraveneuze infusiecontainer:

Verwijder het overeenkomende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie voor injectie van de voorgevulde intraveneuze container van 250 ml gebaseerd op het berekende volume ramucirumab.

Breng het berekende volume ramucirumab aseptisch over in de intraveneuze container. Het eindvolume van

de container dient 250 ml te zijn. De container dient zachtjes gedraaid te worden om adequaat te mengen. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN. NIET met andere oplossingen verdunnen of samen met andere elektrolyten of geneesmiddelen toedienen.

Bij gebruik van lege intraveneuze infusiecontainers:

Breng het berekende volume ramucirumab aseptisch over in een lege intraveneuze infusiecontainer. Voeg een voldoende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie aan de container toe om een totaal volume van 250 ml te verkrijgen. De container dient zachtjes gedraaid te worden om adequaat te mengen. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN. NIET met andere oplossingen verdunnen of samen met andere elektrolyten of geneesmiddelen in het infuus toedienen.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel gecontroleerd te worden op vreemde deeltjes en verkleuring. Als er vreemde deeltjes of verkleuring wordt geconstateerd moet de oplossing worden vernietigd.

Het ongebruikte deel van de ramucirumab dat in de flacon is achtergebleven vernietigen, omdat het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat.

Dien toe met een infusiepomp. Voor de infusie moet een separate infuuslijn worden gebruikt met een eiwit sparend filter van 0,22 micron en de lijn moet aan het eind van de infusie gespoeld worden met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/957/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 19 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20 september 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.