

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Ramucirumab.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Ramucirumab.

Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält etwa 17 mg Natrium.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält etwa 85 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Cyramza ist eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung

Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ)

Cyramza in Kombination mit Paclitaxel
Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht an den Ta-

Tabelle 1: Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Gabe erfüllt sein müssen

	Kriterium
Neutrophile	Tag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Tag 8 und 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Thrombozyten	Tag 1: $\geq 100 \times 10^9/L$ Tag 8 und 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubin	$\leq 1,5$ -facher oberer Normalwert (ULN)
Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT)	Ohne Lebermetastasen: ALT/AST ≤ 3 -facher ULN Mit Lebermetastasen: ALT/AST ≤ 5 -facher ULN

gen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus, vor der Paclitaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 80 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Vor jeder Paclitaxel-Infusion sollte ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der Patienten vorliegen. Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Infusion erfüllt sein müssen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Cyramza als Monotherapie

Die empfohlene Dosis Ramucirumab als Monotherapie beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

Dauer der Therapie

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

Prämedikation

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2 (gemäß den Kriterien *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE]), muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Nach einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 soll Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden; Vor allen weiteren Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: Ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z.B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Bitte beachten Sie die Fachinformation von Paclitaxel bezüglich der Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen.

Dosisanpassungen für Ramucirumab

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Ramucirumab-Infusionsrate muss für die Dauer der Infusion und alle weiteren Infusionen um 50 % reduziert werden, wenn bei einem Patienten eine Grad 1 oder 2 infusionsbedingte Reaktion auftritt. Ramucirumab muss sofort und endgültig abgesetzt werden, wenn eine Grad 3 oder 4 infusionsbedingte Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie

Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist. Im Fall einer schweren Hypertonie muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen

werden, bis der Blutdruck mit entsprechender Therapie wieder unter Kontrolle ist. Falls es sich um eine medizinisch signifikante Hypertonie handelt, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Proteinurie

Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinstreifen $\geq 2+$ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (6 mg/kg alle 2 Wochen) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (auf 5 mg/kg alle 2 Wochen) wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 h ansteigt.

Im Fall eines nephrotischen Syndroms oder wenn die Proteinausscheidung im Urin bei > 3 g/24 h liegt, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden.

Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wundheilungskomplikationen muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die Ramucirumab-Therapie muss bei folgenden Ereignissen endgültig abgesetzt werden:

- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).
- Gastrointestinale Perforationen (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Blutungen: Blutungen NCI CTCAE Grad 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.4).
- Spontane Entwicklung von Fisteln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen für Paclitaxel

Paclitaxel-Dosisreduktionen sollen je nach Grad der aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden. Bei einer hämatologischen Toxizität Grad 4 gemäß NCI CTCAE oder einer nicht-hämatologischen Paclitaxelbedingten Toxizität Grad 3 wird empfohlen, die Paclitaxel-Dosis für alle folgenden Zyklen um 10 mg/m² zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um 10 mg/m² wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den pivotalen Studien gab es keinen Hinweis darauf, dass Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ein höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben als Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien mit Ramucirumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig wäre. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Ramucirumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Formale Studien wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Es gibt keine Daten zu einer Ramucirumab-Gabe bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Cyramza bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) sind nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ramucirumab bei Kindern und Jugendlichen bei einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 min. verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 min. zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.

Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4), und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Schwere, manchmal tödlich verlaufende, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich Myokardinfarkt, Herzstillstand, Schlaganfall und zerebrale Isch-

ämie wurden in klinischen Studien berichtet. Tritt bei Patienten ein schweres ATE auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und besitzt das Potential, das Risiko für eine gastrointestinale Perforation zu erhöhen. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Blutung

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und besitzt das Potential, das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen. Tritt bei Patienten eine Grad 3 oder 4 Blutung auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden.

Es wurde von schweren gastrointestinalen Blutungen einschließlich tödlicher Ereignisse bei Patienten mit Magenkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel berichtet.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet. Die meisten Ereignisse traten während oder nach der ersten oder zweiten Ramucirumab-Infusion auf. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Die Symptome beinhalten Rigor/Tremor, Rückenschmerzen/Spasmen, Schmerzen und/oder Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Dyspnoe, Giemen, Hypoxie und Parästhesie. In schweren Fällen beinhalteten die Symptome Bronchospasmen, supraventrikuläre Tachykardien und Hypotonie. Bei Patienten mit einem IRR Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Ramucirumab sofort und endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Mit Ramucirumab behandelte Patienten wiesen – verglichen mit der Placebo-Gruppe – eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypertonien auf. In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mithilfe einer Standardtherapie mit Antihypertensiva behandelt. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen: Bei solchen Patienten darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter Kontrolle gebracht ist. Während einer Behandlung mit Ramucirumab muss der Blutdruck überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie muss die Behandlung mit Ramucirumab vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mithilfe einer Therapie unter Kontrolle gebracht ist. Wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, muss die Be-

handlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

Falls ein Patient während der Therapie eine Komplikation bei der Wundheilung erleidet, muss die Behandlung mit Ramucirumab unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Zirrhose mit hepatischer Enzephalopathie, klinisch signifikantem Aszites durch Zirrhose oder einem hepatorenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte Ramucirumab nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Fisteln

Patienten, die mit Cyramza behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln aufweisen. Sollten sich Fisteln entwickeln, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Proteinurie

Bei Ramucirumab-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an Proteinurie als bei Placebo-Patienten berichtet. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urineststreifen $\geq 2+$ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 h ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung > 3 g/24h beträgt, oder wenn ein nephrotisches Syndrom auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) sind für die Therapie mit Ramucirumab keine Verträglichkeitsdaten verfügbar (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Natriumkontrollierte Diät

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 17 mg Natrium, und jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ramucirumab und Paclitaxel beobachtet. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde durch eine Begleittherapie mit Ramucirumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Ramucirumab wurde durch Paclitaxel nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyramza nicht schwanger zu werden und müssen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu unerwünschten Ereignissen auf die Schwangerschaft und beim Fetus führen. Cyramza darf nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie über das potentielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ramucirumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Da ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cyramza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens 3 Monate nicht stillen.

Fertilität

Daten zur Wirkung von Ramucirumab auf die humane Fertilität sind nicht verfügbar. Basierend auf Tierstudien wird angenommen, dass die weibliche Fertilität während der Therapie mit Ramucirumab wahrscheinlich beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cyramza hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die die Fähigkeit, sich zu konzentrieren und zu reagieren, beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die schwersten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:

Gastrointestinale Perforation (siehe Abschnitt 4.4)

Schwere gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Fatigue/Asthenie, Neutropenie, Leukopenie, Diarrhoe, Epistaxis und Hypertonie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom beobachtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der RAINBOW-Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % und < 5 % der mit Ramucirumab plus Paclitaxel behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie berichtet wurden, waren gastrointestinale Perforation (1,2 % bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 0,3 % bei Placebo plus Paclitaxel) und Sepsis (3,1 % bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 1,8 % bei Placebo plus Paclitaxel).

Ramucirumab als Monotherapie

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REGARD-

Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab als Monotherapie plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % und < 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie berichtet wurden, waren: Neutropenie, arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), Darmverschluss, Epistaxis und Ausschlag.

Klinisch relevante Ereignisse (einschließlich Grad ≥ 3) assoziiert mit antiangiogener Therapie, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten über alle klinischen Studien hinweg berichtet wurden, waren: gastrointestinale Perforationen, infusionsbedingte Reaktionen und Proteinurie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Daten zu einer Überdosierung beim Menschen. Cyramza ist in einer Phase 1-Studie mit bis zu 10 mg/kg alle 2 Wochen untersucht worden, ohne dabei eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei ≥ 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus Paclitaxel (n = 327)		Placebo plus Paclitaxel (n = 329)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad ≥ 3 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	54,4	40,7	31,0	18,8
	Sehr häufig	Leukopenie	33,9	17,4	21,0	6,7
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	13,1	1,5	6,1	1,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoalbuminämie	11,0	1,2	4,9	0,9
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Blutungsereignisse ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Sehr häufig	Stomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	32,4	3,7	23,1	1,5
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Allgemeine Erkrankungen und Bes- werden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue/Asthenie	56,9	11,9	43,8	5,5
	Sehr häufig	Periphere Ödeme	25,1	1,5	13,7	0,6

^a einschließlich hypertensive Kardiomyopathie.

^b Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: anale Blutungen, blutige Diarrhoe, Magenblutungen, gastrointestinale Blutungen, Bluterbrechen, Blutstuhl, Hämorrhoiden-Blutungen, Mallory-Weiss-Syndrom, Teerstuhl, ösophageale Blutungen, rektale Blutungen und obere gastrointestinale Blutungen.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei ≥ 5 % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung ^{a,b}	Cyramza (n = 236)		Placebo (n = 115)	
			Toxizität alle Grade ^c (%)	Grad 3–4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3–4 Toxizität (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Häufig	Hyponatriämie	5,5	3,4	1,7	0,9
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	9,3	0	3,5	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	14,4	0,8	8,7	1,7

^a Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Version 15.0)

^b Es gab keine Grad 5 Nebenwirkungen von Cyramza. Es gab eine (1) Grad 4-Hypokaliämie und eine (1) Grad 4-Hyponatriämie.

^c Siehe NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) für jeden Toxizitätsgrad.

^d Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blut-Kaliumspiegel erniedrigt und Hypokaliämie

^e Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blutdruck erhöht und Hypertonie

^f Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Leberschmerzen

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

RAINBOW-Studie

Die RAINBOW-Studie, eine globale, randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel, wurde bei 665 Patienten mit einem metastasierten oder lokal rezidivierten, inoperablen Magenkarzinom (einschließlich GEJ-Adenokarzinom) nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie (mit oder ohne Anthrazykline) durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS) und allgemeine Ansprechrate (overall response rate: ORR). Die Patienten mussten einen Progress während oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen und einen

ECOG-Performance Status (PS) von 0–1 haben. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis für eine Therapie mit Cyramza plus Paclitaxel (n = 330) oder Placebo plus Paclitaxel (n = 335) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region, Zeit bis zum Progress seit Beginn der Erstlinien-Therapie (< 6 Monate versus ≥ 6 Monate) und der Messbarkeit der Erkrankung. Cyramza mit 8 mg/kg oder Placebo wurden als intravenöse Infusion alle 2 Wochen (Tag 1 und 15) eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Paclitaxel wurde in einer Dosis von 80 mg/m² als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus gegeben.

Die Mehrzahl der in der Studie randomisierten Patienten (75%) erhielt vorher eine Kombination aus Platin plus Fluoropyrimi-

din ohne Anthrazyklin. Die Anderen (25%) erhielten zuvor Platin plus Fluoropyrimidin plus Anthrazyklin. 2/3 der Patienten hatten einen Progress während ihrer Erstlinien-Therapie (66,8%). Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren grundsätzlich zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen: das mediane Alter war 61 Jahre; 71% der Patienten waren Männer; 61% waren Weiße, 35% Asiaten; der ECOG PS war 0 für 39% der Patienten und 1 für 61% der Patienten; 81% der Patienten hatten eine messbare Erkrankung und 79% hatten ein Magenkarzinom; 21% hatten ein GEJ-Adenokarzinom. Die Mehrzahl der Patienten (76%) hatte einen Progress innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinien-Therapie. Für Patienten, die mit Cyramza

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-Treat (ITT)-Population

	Cyramza plus Paclitaxel N = 330	Placebo plus Paclitaxel N = 335
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0169	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	< 0,0001	
Objektive Ansprechrates (CR + PR)		
Rate in Prozent (95 % CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Odds Ratio	2,140 (1,449; 3,160)	
Stratifizierter CMH p-Wert	0,0001	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval), CR = komplettes Ansprechen (complete response), PR = partielles Ansprechen (partial response), CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie

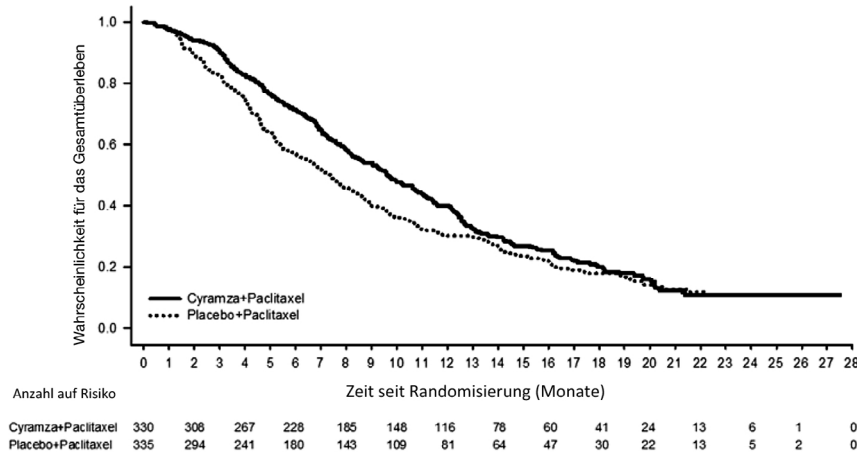
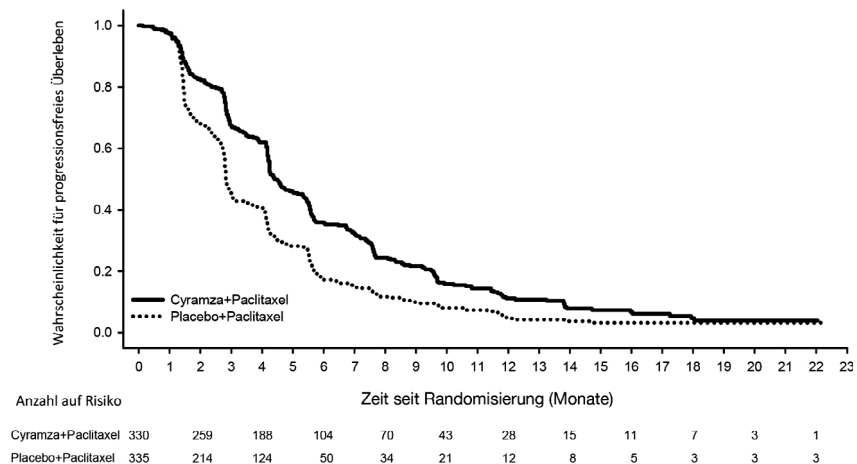


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie



plus Paclitaxel behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 19 Wochen, und für Patienten mit Placebo plus Paclitaxel betrug die mediane Therapiedauer 12 Wochen. Die mediane relative Dosisintensität von Cyramza war 98,6% und von Placebo 99,6%. Die mediane relative Dosisintensität von Paclitaxel betrug 87,7% für den Behandlungsarm mit Cyramza plus Paclita-

xel und 93,2% für den Behandlungsarm mit Placebo plus Paclitaxel. Eine ähnliche Prozentzahl an Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab: 12% der Patienten, die mit Cyramza plus Paclitaxel behandelt wurden verglichen mit 11% der Patienten, die mit Placebo plus Paclitaxel behandelt wurden. 47,9% der Patienten erhielten nach dem Ende der

Studientherapie mit Cyramza plus Paclitaxel eine weitere systemische Krebstherapie, verglichen mit 46,0% der Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten.

Bei Patienten, die Cyramza plus Paclitaxel erhalten hatten, verbesserte sich das Gesamtüberleben (OS) statistisch signifikant im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten (HR 0,807; 95% CI: 0,678 bis 0,962; p = 0,0169). Die Verlängerung des medianes Gesamtüberlebens betrug 2,3 Monate für den Behandlungsarm mit Cyramza plus Paclitaxel: 9,63 Monate im Arm Cyramza plus Paclitaxel und 7,36 Monate im Arm Placebo plus Paclitaxel. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Cyramza plus Paclitaxel erhielten, gegenüber Patienten mit Placebo plus Paclitaxel statistisch signifikant verbessert (HR = 0,635, 95% CI = 0,536–0,752, p < 0,0001). Die Verlängerung des medianen PFS betrug 1,5 Monate für den Arm Cyramza plus Paclitaxel: 4,4 Monate für den Arm Cyramza plus Paclitaxel und 2,9 Monate für Placebo plus Paclitaxel. Die objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen [CR] + partielles Ansprechen [PR]) verbesserte sich signifikant bei Patienten, die Cyramza plus Paclitaxel erhalten hatten im Vergleich zu denen mit Placebo plus Paclitaxel (Odds Ratio 2,140; 95% CI: 1,499–3,160; p = 0,0001). Die objektive Ansprechrates (ORR) von Cyramza plus Paclitaxel lag bei 27,9% und von Placebo plus Paclitaxel bei 16,1%. Verbesserungen bei OS und PFS wurden konsistent in den vorher festgelegten Subgruppen basierend auf Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und in den meisten anderen vorher festgelegten Subgruppen beobachtet. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 4 gezeigt.

Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2

REGARD-Studie

Die REGARD-Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer Platin- oder Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS – Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen Tumorprogress während der Erstlinien-Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen oder einen Progress während einer adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 haben. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste bei den Patienten ein Gesamtbilirubin von ≤ 1,5 mg/dl und Werte von AST und ALT ≤ 3-facher oberer Normalwert (ULN) oder ≤ 5-facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden

sein. Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyramza 8 mg/kg (n = 238) oder Placebo (n = 117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), geographischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert. Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72 % der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11 % der Cyramza-Patienten und 6 % der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95 % CI: 0,603 bis 0,998; $p = 0,0473$). Dies entspricht einem um 22 % verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR = 0,483, 95 % CI = 0,376–0,620, $p < 0,0001$). Dies ent-

spricht einem um 52 % reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.

Siehe Abbildung 3

Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) ≥ 2 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group)

Patienten mit ECOG ≥ 2 waren von den pivotalen Studien ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.

Basierend auf begrenzten Daten der REGARD-Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW-Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten mit einem HER2-positiven Magenkarzinom hat. Subgruppenanalysen (*post hoc* und unstratifiziert) der mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten in der RAINBOW-Studie (n = 39) deuteten auf einen Überlebensvorteil bei diesen Patienten hin (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) und belegten

einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Immunogenität

Patienten aus zwei Phase 3-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2 %) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5 %) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cyramza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Adenokarzinomen des Magens gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Serum von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom lag das geometrische Mittel der C_{min} nach einer Dosierung von Ramucirumab 8 mg/kg alle 2 Wochen als Monotherapie bei 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (Bereich 6,3–228 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (Bereich 13,8–234 $\mu\text{g/ml}$) vor Gabe der vierten bzw. der siebten Dosis.

Resorption

Cyramza wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Verabreichungsarten durchgeführt.

Verteilung

Basierend auf der Populations-Pharmakokinetischen Methode (PopPK) betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State für Ramucirumab 5,5 Liter.

Metabolismus

Der Metabolismus von Ramucirumab wurde nicht untersucht. Antikörper werden hauptsächlich durch katabole Prozesse abgebaut.

Elimination

Basierend auf der PopPK betrug die mittlere Clearance von Ramucirumab 0,014 l/Std., und die mittlere Halbwertszeit betrug 15 Tage.

Zeit- und Dosisabhängigkeit

In einem Bereich zwischen 6 mg/kg und 20 mg/kg gab es in der Pharmakokinetik von Ramucirumab keine klare Abweichung von einer Dosis-Proportionalität. Bei einer Gabe von Ramucirumab alle 2 Wochen wurde ein Akkumulationsverhältnis von 1,5 beobachtet. Basierend auf Simulationen anhand des PopPK-Modells sollte ein Steady State mit der sechsten Dosis erreicht werden.

Ältere Patienten

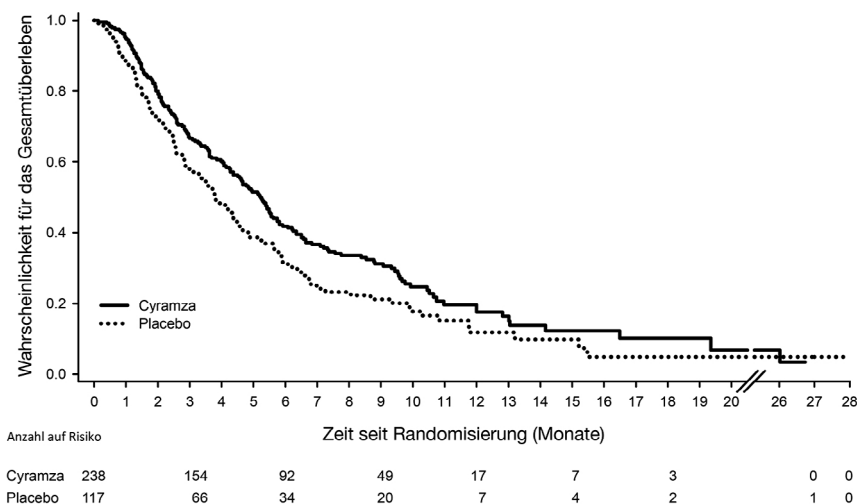
Bei Patienten ≥ 65 Jahre ergab sich basierend auf der PopPK kein Unterschied in der Ramucirumab-Exposition im Vergleich zu Patienten < 65 Jahre.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-treat (ITT)-Population

	Cyramza N = 238	Placebo N = 117
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0473	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	$p < 0,0001$	
Rate des PFS über 12 Wochen % (95 % CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval)
PFS = progressionsfreies Überleben

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben für Cyramza versus Placebo in der REGARD-Studie



Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ramucirumab zu untersuchen. Basierend auf der PopPK war die Ramucirumab-Exposition bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 bis < 60 ml/min) und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min) vergleichbar. Es sind keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min) verfügbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Ramucirumab zu untersuchen. Basierend auf der PopPK war die Ramucirumab-Exposition bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung (nach NCI-Kriterien: Gesamtbilirubin 1,0- bis 1,5-facher oberer Normalwert (ULN) oder AST $> ULN$) ähnlich zu der von Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und AST $\leq ULN$). Ramucirumab wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $\leq 3,0$ ULN und jeglichem AST bzw. Gesamtbilirubin $> 3,0$ ULN und jeglichem AST) nicht untersucht.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf der PopPK hatten die folgenden Kovariablen keinen Einfluss auf die Ramucirumab-Exposition: Alter (Bereich 19–86 Jahre), Geschlecht (316 Männer, 181 Frauen), ethnische Zugehörigkeit (337 Weiße und 139 Asiaten), Körpergewicht (Bereich 31,9–133,0 kg), Albumin-Spiegel (Bereich 15,5–64,8 g/l).

Expositions-Wirkungs-Beziehung:RAINBOW-Studie

Expositions-Wirkungs-Analysen zeigten, dass Wirksamkeit und bestimmte Verträglichkeitsparameter von Ramucirumab mit der Ramucirumab-Exposition korrelierten. Bei Gabe von 8 mg/kg Ramucirumab an Tag 1 und Tag 15 eines 28-Tage-Zyklus war die Wirksamkeit, gemessen anhand der Verbesserungen von OS und PFS, mit steigenden Ramucirumab-Expositions-Bereichen assoziiert. Die Häufigkeit von Grad ≥ 3 Hypertonie, Neutropenie und Leukopenie war ebenso mit steigender Ramucirumab-Exposition erhöht.

Expositions-Wirkungs-Beziehung:REGARD-Studie

Basierend auf limitierten PK-Daten wiesen Expositions-Wirkungs-Analysen darauf hin, dass die Wirksamkeit von Ramucirumab mit der Ramucirumab-Exposition korrelierte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um Ramucirumab in Bezug auf sein Potential zur Karzinogenität oder Genotoxizität zu testen.

Die Zielorgane, die bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen (Makaken) in Toxizitätsstudien erkannt wurden, waren Niere (Glomerulonephritis), Knochen (Verdickung und

abnormale endochondriale Ossifikation der Wachstumsfuge) und weibliche Reproduktionsorgane (verringertes Gewicht von Ovarien und Uterus). Ein minimaler Grad an Entzündung und/oder mononuklearer Zellinfiltration wurde in verschiedenen Organen gesehen.

Reproduktionstoxizitätsstudien mit Ramucirumab wurden nicht durchgeführt. Dennoch ist anhand tierischer Modelle ein Zusammenhang zwischen Angiogenese, VEGF und VEGF Rezeptor 2 und kritischen Aspekten der weiblichen Reproduktion, embryofetaler Entwicklung und postnataler Entwicklung erkennbar. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Ramucirumab ist es wahrscheinlich, dass Ramucirumab bei Tieren die Angiogenese hemmen wird und damit unerwünschte Effekte auf die Fertilität (Ovulation), die Plazentareifung, Entwicklung des Fetus und die postnatale Entwicklung hat.

Eine einzelne Dosis von Ramucirumab beeinträchtigte die Wundheilung bei Affen bei Anwendung eines Vollhautdefekt-Modells nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin
Histidinmonohydrochlorid
Natriumchlorid
Glycin (E 640)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Cyramza darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden. Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Dauer der HaltbarkeitUngeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Zubereitung

Eine Cyramza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cyramza nach Zubereitung in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 4 Stunden bei 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummi-stopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummi-stopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml.

Packung mit 2 Durchstechflaschen mit 10 ml.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusion sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich sein, ohne sichtbare Partikel). Wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Berechnen Sie Dosis und Volumen von Ramucirumab, wie es zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt wird. Eine Durchstechflasche enthält entweder 100 mg oder 500 mg als 10 mg/ml Lösung Ramucirumab. Verwenden Sie nur Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Basierend auf dem berechneten Volumen Ramucirumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Ramucirumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 ml betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Ramucirumab in

das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

- Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.
- Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.
- Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22 µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/957/001
EU/1/14/957/002
EU/1/14/957/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt