

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИРАМЗА
(CYRAMZA®)

Склад:

діюча речовина: рамуцирумаб;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг рамуцирумабу;

допоміжні речовини: гістидин, гістидину моногідрохлорид, натрію хлорид, гліцин, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: від прозорого до злегка опалесцентного, від безбарвного до злегка жовтого кольору розчин, що не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори VEGF/VEGFR (фактори росту ендотелію судин). Код АТХ L01F G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Рецептор фактора росту ендотелію судин 2-го типу (VEGF) є ключовим медіатором VEGF-індукованого ангіогенезу. Рамуцирумаб є людським таргетним антирецепторним антитілом, яке специфічно зв'язується з рецептором VEGF 2-го типу і блокує зв'язування VEGF-A, VEGF-C і VEGF-D. В результаті рамуцирумаб інгібує ліганд-стимульовану активацію рецептора VEGF 2-го типу та компоненти його сигнального каскаду, в тому числі p44/p42 мітоген-активовані протеїнкінази, що призводить до нейтралізації ліганд-індукованої проліферації і міграції людських ендотеліальних клітин.

Клінічна ефективність і безпека

Рак шлунка

RAINBOW

RAINBOW – глобальне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження застосування Цирамзи у комбінації з паклітакселом в порівнянні з застосуванням плацебо у комбінації з паклітакселом – проводилось за участю 665 пацієнтів з місцево поширеним і неоперабельним або метастатичним раком шлунка (в тому числі аденокарциномою гастроєзофагеального переходу (ГЕП)) після хіміотерапії на основі препаратів платини і фторпіримідину, із застосуванням антрациклінів або без них. Загальна виживаність статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу з паклітакселом, порівняно з тими, хто отримував плацебо з паклітакселом (співвідношення ризиків (СР) 0,807; 95 % довірчий інтервал (ДІ): від 0,678 до 0,962; p = 0,0169). Виживаність без прогресування статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу з паклітакселом, порівняно з тими, хто отримував плацебо з паклітакселом (СР 0,635; 95 % ДІ: від 0,536 до 0,752; p < 0,0001).

REGARD

REGARD – багатонаціональне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження застосування Цирамзи у комбінації з оптимальною підтримуючою терапією (ОПТ) в порівнянні із застосуванням плацебо у комбінації з ОПТ – проводилось за участю 355 пацієнтів з місцево поширеним і неоперабельним або метастатичним раком шлунка (в тому числі аденокарциномою ГЕП) після хіміотерапії на основі препаратів платини і фторпіримідину. Загальна виживаність статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (СР 0,776; 95 % ДІ: від 0,603 до 0,998; $p = 0,0473$), що відповідає зниженню ризику смерті на 22 % і збільшенню медіани виживаності до 5,2 місяця для групи застосування Цирамзи порівняно з 3,8 місяця для групи прийому плацебо. Виживаність без прогресування статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу, порівняно з тими, хто отримував плацебо (СР 0,483; 95 % ДІ: від 0,376 до 0,620; $p < 0,0001$), що відповідає зниженню ризику прогресування або смерті на 52 % і збільшенню медіани виживаності без прогресування захворювання до 2,1 місяця для групи застосування Цирамзи порівняно з 1,3 місяця для групи прийому плацебо.

Колоректальний рак

RAISE

RAISE — глобальне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження застосування Цирамзи у комбінації з FOLFIRI у порівнянні із застосуванням плацебо у комбінації з FOLFIRI – проводилось за участю пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з прогресуванням захворювання під час або після першої лінії терапії бевацизумабом, оксаліплатином і фторпіримідинами. Загальна виживаність статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу з FOLFIRI, порівняно з тими, хто отримував плацебо з FOLFIRI (СР 0,844; 95 % ДІ: від 0,730 до 0,976; $p = 0,0219$). Виживаність без прогресування статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу з FOLFIRI, порівняно з тими, хто отримував плацебо з FOLFIRI (СР 0,793; 95 % ДІ: від 0,697 до 0,903; $p = 0,0005$).

Недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ)

RELAY

RELAY – глобальне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження фази 3 застосування Цирамзи у комбінації з ерлотинібом у порівнянні із застосуванням плацебо у комбінації з ерлотинібом, в якому було рандомізовано (1:1) 449 раніше не лікованих пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легенів (НДКРЛ) з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR) з делецією екзону 19 або мутацією в екзоні 21 (L858R) при включенні до дослідження.

У пацієнтів, які отримували Цирамзу з ерлотинібом, спостерігалось статистично значуще поліпшення виживаності без прогресування захворювання (ВБП) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо плюс ерлотиніб. Результати ефективності RELAY наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Підсумкові дані з ефективності у дослідженні RELAY – Популяція всіх пацієнтів, рандомізованих для отримання препарату

Показник	Цирамза плюс ерлотиніб, N = 224	Плацебо плюс ерлотиніб, N = 225
Виживаність без прогресування захворювання		
Число явищ (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Медіана, місяці (95 % ДІ)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,591 (0,461; 0,760)	
Стратифіковане лог-рангове р-значення	< 0,0001	
Частота об'єктивної відповіді (повна відповідь + часткова відповідь)		
Частота, відсотків (95 % ДІ)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
ПВ, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
ЧВ, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Тривалість відповіді	N = 171	N = 168
Число явищ (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Медіана, місяці (95 % ДІ)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)

Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,619 (0,477; 0,805)
Стратифіковане лог-рангове р-значення	0,0003

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал, НД – не досягнуто, ПВ – повна відповідь, ЧВ – часткова відповідь. Кінцеві точки були захищені від помилки першого роду.

REVEL

REVEL – рандомізоване, подвійно сліпе дослідження застосування Цирамзи у комбінації з доцетакселом в порівнянні із застосуванням плацебо у комбінації з доцетакселом за участю 1253 пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним плоскоклітинним чи непласкоклітинним НДКРЛ з прогресуванням захворювання під час або після терапії із застосуванням препаратів платини.

ЗВ статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу з доцетакселом, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо з доцетакселом (СР 0,857; 95 % ДІ: від 0,751 до 0,979; $p = 0,024$). У групі терапії Цирамзою у комбінації з доцетакселом спостерігалось збільшення медіани виживаності на 1,4 місяця: 10,5 місяця у групі застосування Цирамзи у комбінації з доцетакселом і 9,1 місяця в групі застосування плацебо з доцетакселом. Виживаність без прогресування (ВБП) статистично значимо покращилась у пацієнтів, які отримували Цирамзу у комбінації з доцетакселом, у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо з доцетакселом (СР 0,762; 95 % ДІ: від 0,677 до 0,859; $p < 0,001$). Спостерігалось збільшення медіани ВБП на 1,5 місяця у групі застосування Цирамзи у комбінації з доцетакселом: 4,5 місяця в групі застосування Цирамзи у комбінації з доцетакселом і 3 місяці в групі застосування плацебо з доцетакселом.

Пацієнти з показниками загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS) ≥ 2

Пацієнти з показником ECOG ≥ 2 були виключені з основних досліджень за всіма показаннями, тому безпека та ефективність застосування Цирамзи цій популяції пацієнтів невідомі.

Імуногенність

У ході двох досліджень 3 фази, RAINBOW і REGARD, у пацієнтів перевірялась в кількох часових точках наявність антитіл до лікарських засобів (АЛЗ). Зразки лікарських засобів досліджувались за участю 956 пацієнтів: 527 пацієнтів групи лікування рамуцирумабом і 429 пацієнтів групи контролю. У одинадцятьох пацієнтів (2,2 %) групи лікування рамуцирумабом і двох пацієнтів (0,5 %) контрольної групи були наявні АЛЗ. У жодного з пацієнтів із АЛЗ не розвинулась інфузійна реакція (ІР). У жодного пацієнта не визначались нейтралізуючі антитіла до рамуцирумабу. Немає достатніх даних для оцінки впливу АЛЗ на ефективність або безпеку застосування рамуцирумабу.

Діти

Безпека та фармакокінетика рамуцирумабу як монотерапії оцінювалися у I4T-MC-JVDA — багатоцентровому, відкритому дослідженні фази 1 за участю дітей та молодих дорослих віком від 1 до 21 року з метою визначення рекомендованої дози для фази 2 (RP2D). Дослідження складалося з 2 частин. У частині А рамуцирумаб вводили у дозі 8 мг/кг або 12 мг/кг внутрішньовенно протягом 60 хвилин кожні 2 тижні 23 пацієнтам з рецидивуючими або рефрактерними пухлинами за межами ЦНС. Максимальна переносима доза не була досягнута. RP2D визначалася на рівні 12 мг/кг при введенні кожні 2 тижні. У частині В рамуцирумаб вводили у RP2D 6 пацієнтам з рецидивуючими або рефрактерними пухлинами в ЦНС для оцінки переносимості у цій популяції. Ні в частині А, ні в частині В відповідь пухлини не спостерігалася.

Ефективність та безпеку рамуцирумабу у комбінації з циклофосфамідом та вінорельбіном порівняно з комбінацією циклофосфаміду та вінорельбіну окремо, оцінювали у J1S-MC-JV01 (JV01), рандомізованому, багатоцентровому, глобальному дослідженні фази 2 за участю 30 дітей та молодих дорослих віком від 36 місяців до 29 років з загостренням, рецидивом або рефрактерною десмопластичною дрібнокруглоклітинною пухлиною (ДПДКП). Рандомізація (2:1) була стратифікована за стадією при рецидиві (метастатичне захворювання порівняно з місцево поширеним). JV01 не відповідав попередньо визначеному критерію успіху для дослідження,

який вимагав 99% апостеріорної ймовірності переваги ($CP < 1$) щоб стверджувати про успіх проведеного лікування. В остаточному аналізі, згідно з частотним аналізом, медіана ВБП становила 6,75 місяці в експериментальній групі та 1,71 місяці в контрольній групі (CP 0,465 [80% ДІ: 0,261, 0,827]).

В експериментальній групі була одна часткова відповідь і одна повна відповідь. У контрольній групі спостерігалось одна часткова реакція і відсутність повної відповіді. У зв'язку з обмеженим обсягом цього дослідження не можна зробити висновок, що користь від застосування перевищує ризики.

Ефективність та безпеку рамуцирумабу у комбінації з гемцитабіном та доцетакселом порівняно з гемцитабіном та монотерапією доцетакселом оцінювали у J1S-MS-JV02 (JV02), рандомізованому, багатоцентровому, глобальному дослідженні фази 2 за участю 23 дітей та молодих дорослих віком від 36 місяців до 29 років з загостренням, рецидивом або прогресуванням синовіальної саркоми (СС). Рандомізація (2:1) була стратифікована за стадією при рецидиві (метастатичне захворювання порівняно з місцево поширеним). Дослідження було припинено без формальної оцінки первинної кінцевої точки виживаності без прогресування (ВБП), оскільки при проміжному аналізі доцільності JV02 не відповідав попередньо встановленим 60 % впевненості в перевазі лікування (CP (ВБП) менше 1 для СС). В експериментальній групі була одна часткова відповідь і не було повної відповіді. Жодних реакцій, повних чи часткових, у контрольній групі не спостерігалось.

Фармакокінетика.

Після застосування дози 8 мг/кг кожні 2 тижні як монотерапії середнє геометричне значення C_{min} рамуцирумабу в сироватці пацієнтів з поширеним раком шлунка становило 49,5 мкг/мл (діапазон 6,3–228 мкг/мл) і 74,4 мкг/мл (діапазон 13,8–234 мкг/мл) перед введенням четвертої та сьомої дози відповідно.

При застосуванні дози 8 мг/кг кожні 2 тижні в комбінації з FOLFIRI середнє геометричне значення C_{min} рамуцирумабу в сироватці пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (МКРР) становило 46,3 мкг/мл (діапазон 7,7–119 мкг/мл) і 65,1 мкг/мл (діапазон 14,5–205 мкг/мл) перед введенням третьої й п'ятої дози відповідно.

При застосуванні дози 10 мг/кг кожні 3 тижні середнє геометричне значення C_{min} рамуцирумабу в сироватці пацієнтів з НДКРЛ становило 28,3 мкг/мл (діапазон 2,5–108 мкг/мл) і 38,4 мкг/мл (діапазон 3,1–128 мкг/мл) перед введенням третьої й п'ятої дози відповідно, коли рамуцирумаб застосовували у комбінації з доцетакселом.

Після режиму дозування 10 мг/кг рамуцирумабу один раз на 2 тижні у сироватці крові пацієнтів з НДКРЛ середні геометричні значення C_{min} рамуцирумабу становили 68,5 мкг/мл (діапазон 20,3–142 мкг/мл) та 85,7 мкг/мл (діапазон 36,0–197 мкг/мл) до прийому відповідно четвертої та сьомої дози рамуцирумабу, який застосовували у комбінації з ерлотинібом.

Абсорбція

Цирамзу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії. Не проводили жодних досліджень щодо застосування лікарського засобу з використанням інших шляхів введення.

Розподіл

На основі популяційного фармакокінетичного підходу (ПФП) середнє значення (% коефіцієнта варіації [КВ %]) об'єму розподілу в стаціонарному стані для рамуцирумабу становило 5,4 л (15 %).

Біотрансформація

Метаболізм рамуцирумабу не вивчений. Антитіла виводяться переважно шляхом катаболізму.

Елімінація

На основі ПФП середній (КВ %) кліренс рамуцирумабу становив 0,015 л/год (30 %), а середній період напіввиведення — 14 днів (20 %).

Залежність від часу прийому і дози

Не спостерігалось жодного помітного відхилення пропорційності дози в фармакокінетиці рамуцирумабу при зміні дози від 6 мг/кг до 20 мг/кг. Коефіцієнт накопичення 1,5 для рамуцирумабу спостерігався при застосуванні дози кожні 2 тижні. На основі симуляційних досліджень з використанням моделі ПФП стану рівноваги було досягнуто при введенні шостої дози.

Пацієнти літнього віку

На основі застосування ПФП не було виявлено жодної різниці в експозиції рамуцирумабу у пацієнтів віком від 65 років та пацієнтів віком до 65 років.

Ниркова недостатність

Жодних офіційних досліджень впливу ниркової недостатності на фармакокінетику рамуцирумабу не проводилось. На основі ПФП експозиція рамуцирумабу у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну [КК] від ≥ 60 до < 90 мл/хв), середнього ступеня (КК від ≥ 30 до < 60 мл/хв) або тяжкого ступеня (КК від 15 до 29 мл/хв) була подібною до такої у пацієнтів без порушення функції нирок (КК ≥ 90 мл/хв).

Печінкова недостатність

Жодних офіційних досліджень впливу печінкової недостатності на фармакокінетику рамуцирумабу не проводилось. На основі ПФП експозиція рамуцирумабу у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня (загальний білірубін $> 1,0$ – $1,5$ верхньої межі норми (ВМН) і будь-які рівні АСТ або загальний білірубін $\leq 1,0$ ВМН та АСТ $>$ ВМН) або печінковою недостатністю середнього ступеня (загальний білірубін $> 1,5$ – $3,0$ ВМН і будь-які рівні АСТ) була подібною до такої у пацієнтів без порушення функції печінки (загальний білірубін і АСТ \leq ВМН). Застосування рамуцирумабу пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (загальний білірубін $> 3,0$ ВМН і будь-які рівні АСТ) не вивчалось.

Діти

Середня пікова концентрація становила 165 мкг/мл після 8 мг/кг (дослідження JVDA), 231 мкг/мл після 9 мг/кг (дослідження JV02), 238 мкг/мл (КВ %=35) після 12 мг/кг (дослідження JV01) та 285 мкг/мл (КВ %= 26) після 12 мг/кг (дослідження JVDA) відповідно. У дослідженні JV01 та дослідженні JVDA мінімальна концентрація (C_{trough}) становила 41,6 (КВ % = 57) та 48,3 мкг/мл (КВ % = 41) на 15-й день циклу ($n = 19$) у дослідженні JV01 та дослідженні JVDA відповідно.

Експозиція рамуцирумабу у дітей та молодих дорослих пацієнтів (віком від > 12 місяців до < 21 року) з рефрактерними солідними пухлинами, включаючи пухлини ЦНС, після одноразової дози або багаторазових доз 8 мг/кг або 12 мг/кг була подібною до такої у дорослих пацієнтів. Крім того, експозиція рамуцирумабу після дози 12 мг/кг була подібною у пацієнтів віком від > 12 місяців до < 21 року.

Інші особливі групи пацієнтів

На основі ПФП було встановлено, що на фармакокінетику рамуцирумабу не впливають такі показники, як вік, стать, раса пацієнта та рівень альбуміну.

Зв'язок експозиція–відповідь

Ефективність

Дані аналізу експозиція–відповідь, проведеного під час основних досліджень, показали, що ефективність рамуцирумабу корелює з його експозицією. Ефективність, що визначається покращеннями загальної виживаності (ЗВ) і виживаності без прогресування (ВБП), була пов'язана зі збільшенням експозиції рамуцирумабу при застосуванні у дозі 8 мг/кг кожні 2 тижні і 10 мг/кг кожні 3 тижні.

Безпека

За даними дослідження RAINBOW число випадків гіпертензії, нейтропенії та лейкопенії ≥ 3 ступеня збільшувалось з підвищенням експозиції рамуцирумабу.

За даними дослідження RAISE число випадків нейтропенії ≥ 3 ступеня збільшувалось з підвищенням експозиції рамуцирумабу.

У дослідженні RELAY не було визначено взаємозв'язку експозиція–безпека для обраних кінцевих точок безпеки, включаючи гіпертензію ≥ 3 ступеня, діарею, протеїнурію та акнеформний дерматит.

За даними дослідження REVEL число випадків фебрильної нейтропенії і гіпертензії ≥ 3 ступеня збільшувалось з підвищенням експозиції рамуцирумабу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак шлунка

Цирамза в комбінації з паклітакселом показана для лікування дорослих пацієнтів з раком шлунка на пізній стадії або з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу з прогресуванням захворювання після хіміотерапії із застосуванням сполук платини і фторпіримідинів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Цирамза у вигляді монотерапії показана для лікування дорослих пацієнтів з раком шлунка на пізній стадії або з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу з прогресуванням захворювання після хіміотерапії із застосуванням сполук платини і фторпіримідинів, коли не показана комбінована терапія з паклітакселом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Колоректальний рак

Цирамза в комбінації з FOLFIRI (іринотеканом, фоліновою кислотою і 5-фторурацилом) показана для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (МКРР) з прогресуванням захворювання під час або після терапії бевацизумабом, оксаліплатином і фторпіримідином.

Недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ)

Цирамза в комбінації з ерлотинібом показана як терапія першої лінії дорослим пацієнтам з метастатичним недрібноклітинним раком легенів з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактору росту (EGFR) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Цирамза в комбінації з доцетакселом показана для лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легенів з прогресуванням захворювання після хіміотерапії на основі платини.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)

Цирамза як монотерапія показана для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною гепатоцелюлярною карциномою або гепатоцелюлярною карциномою на пізній стадії, у яких визначається альфа-фетопротеїн у сироватці крові (АФП) ≥ 400 нг/мл, та після попередньої терапії софенібом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Для пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів рамуцирумаб протипоказаний за наявності кавітації пухлини або залучення до пухлини магістральних судин (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Випадки міжлікарської взаємодії між рамуцирумабом і паклітакселом не спостерігались. Супутнє застосування рамуцирумабу з паклітакселом не впливало на фармакокінетику цих препаратів. Фармакокінетика іринотекану і його активного метаболіту SN-38 не порушувалась при супутньому застосуванні з рамуцирумабом. Супутнє застосування з рамуцирумабом не впливало на фармакокінетику доцетакселу або ерлотинібу.

Особливості застосування.

Простеження

Для покращення простеження біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати назву та номер серії введеного лікарського засобу.

Випадки артеріальної тромбоемболії

В клінічних дослідженнях повідомлялося про серйозні, іноді летальні, випадки артеріальної тромбоемболії (АТЕ), включаючи інфаркт міокарда, зупинку серця, порушення мозкового кровообігу та ішемію головного мозку. Пацієнтам з явищами тяжкої АТЕ терапію рамуцирумабом слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Перфорації шлунково-кишкового тракту

Рамуцирумаб є антиангіогенним препаратом і може збільшити ризик розвитку перфорацій шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, були зареєстровані випадки перфорації шлунково-кишкового тракту. Пацієнтам з перфораціями шлунково-кишкового

тракту терапію рамуцирумабом слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тяжка кровотеча

Рамуцирумаб є антиангіогенним препаратом і може збільшити ризик розвитку тяжкої кровотечі. Пацієнтам з кровотечею 3 або 4 ступеня терапію рамуцирумабом слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам зі станами, що сприяють виникненню кровотечі, слід проводити аналізи крові і контролювати параметри коагуляції, як і пацієнтам, які отримують антикоагулянти або інші супутні лікарські засоби, що підвищують ризик кровотечі. У пацієнтів з ГЦК, які мають ознаки портальної гіпертензії або мали попередні випадки стравохідної варикозної кровотечі, обстеження та лікування варикозу стравоходу слід проводити відповідно до стандартів лікування перед початком лікування рамуцирумабом.

Тяжкі шлунково-кишкові кровотечі, включаючи летальні випадки, були зареєстровані у пацієнтів з раком шлунка, які отримували рамуцирумаб в комбінації з паклітакселом, а також у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які отримували рамуцирумаб у комбінації з FOLFIRI.

Легенева кровотеча у пацієнтів з НДКРЛ

Пацієнти, у яких гістологічно підтверджено плоскоклітинний рак, мають більш високий ризик розвитку тяжких легневих кровотеч, однак у дослідженні REVEL при застосуванні рамуцирумабу у пацієнтів з гістологічно підтвердженим плоскоклітинним раком не спостерігалось легневих кровотеч, які б перевищували ступінь 5. Пацієнти з діагнозом НДКРЛ, у яких нещодавно була легенева кровотеча (> 2,5 мл або кров яскраво-червоного кольору), а також пацієнти з ознаками кавітації початкової пухлини, незалежно від її гістології, або ті, хто має ознаки інвазії пухлини або ураження магістральних кровоносних судин, були виключені з клінічних випробувань (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнти, які отримували терапію будь-якими антикоагулянтами, були виключені з клінічного дослідження НДКРЛ REVEL, і пацієнти, які отримували тривалу терапію нестероїдними протизапальними препаратами чи антитромбоцитарними агентами, були виключені з клінічних досліджень НДКРЛ REVEL та RELAY. Було дозволено застосування аспірину в дозах до 325 мг/добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Реакції, пов'язані з інфузією

В клінічних дослідженнях з рамуцирумабом повідомлялось про реакції, пов'язані з інфузією. Більшість подій відбувались протягом або після першої чи другої інфузії рамуцирумабу. Під час інфузії необхідно контролювати стан пацієнтів щодо виникнення ознак гіперчутливості: оніміння/тремор кінцівок, болі в спині/болі спастичного характеру, біль у грудях і/або відчуття стиснення, озноб, припливи жару, задишка, утруднене дихання, гіпоксія і парестезії. У тяжких випадках відмічались такі симптоми, як бронхоспазм, суправентрикулярна тахікардія і гіпотонія. Пацієнтам з інфузійними реакціями (IP) 3 або 4 ступеня терапію рамуцирумабом слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Артеріальна гіпертензія

Тяжка артеріальна гіпертензія спостерігалася частіше у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з групою плацебо. У більшості випадків лікування артеріальної гіпертензії проводилось із використанням стандартної антигіпертензивної терапії. Пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією були виключені з досліджень: лікування рамуцирумабом не слід розпочинати доти, доки у пацієнтів з передіснуючою артеріальною гіпертензією цей стан не буде контрольованим. У пацієнтів, які отримують лікування рамуцирумабом, необхідно контролювати артеріальний тиск. Терапію рамуцирумабом слід тимчасово припинити в разі виникнення тяжкої артеріальної гіпертензії до досягнення її медикаментозного контролю. Застосування рамуцирумабу потрібно припинити, якщо значна з медичної точки зору артеріальна гіпертензія не контролюється за допомогою антигіпертензивної терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Синдром зворотної задньої енцефалопатії

У пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, рідко повідомлялося про випадки синдрому зворотної задньої енцефалопатії (PRES), включаючи летальні випадки. Симптоми PRES можуть включати судоми, головний біль, нудоту/блювання, сліпоту або зміну свідомості, з гіпертензією або без неї. Діагноз PRES може бути підтверджений за допомогою томографії (наприклад магнітно-резонансної томографії). Необхідно припинити прийом рамуцирумабу пацієнтам, у яких спо-

стерігається PRES. Безпечність повторного застосування рамуцирумабу пацієнтам, у яких розвивається PRES та які одужують, невідома.

Аневризми та розширення артерій

Застосування інгібіторів VEGF у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або без неї може сприяти утворенню аневризм та/або розширенню артерій. Це слід ретельно враховувати у пацієнтів з такими факторами ризику, як гіпертензія або аневризма в анамнезі, перш ніж розпочати лікування Цирамзою.

Порушення загоєння ран

Вплив рамуцирумабу не оцінювався у пацієнтів з тяжкими або такими, що не загоюються, ранами. В дослідженні, проведеному на тваринах, застосування рамуцирумабу не погіршувало загоєння ран. Однак, оскільки застосування рамуцирумабу є антиангіогенною терапією, яка потенційно може несприятливо впливати на загоєння ран, застосування рамуцирумабу потрібно тимчасово припинити принаймні за 4 тижні до планової операції. Рішення про відновлення терапії рамуцирумабом після хірургічного втручання повинно ґрунтуватись на клінічній оцінці адекватного загоєння ран.

Якщо у пацієнта під час терапії розвиваються ускладнення загоєння ран, застосування рамуцирумабу слід припинити до повного їх загоєння (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Рамуцирумаб слід призначати з обережністю пацієнтам з тяжким цирозом печінки (клас В або С за класифікацією Чайлда – П'ю), цирозом печінки з печінковою енцефалопатією, клінічно значущим асцитом, що розвинувся внаслідок цирозу печінки, або гепаторенальним синдромом. Існують дуже обмежені дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату таким пацієнтам. Рамуцирумаб таким пацієнтам слід застосовувати тільки тоді, коли потенційні переваги лікування переважають потенційний ризик прогресування печінкової недостатності.

У пацієнтів з ГЦК про печінкову енцефалопатію повідомлялося з більшою частотою у разі лікування рамуцирумабом, ніж у разі застосування плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). Слід контролювати клінічні ознаки та симптоми печінкової енцефалопатії у пацієнтів. Терапію рамуцирумабом слід припинити у разі виникнення печінкової енцефалопатії або гепаторенального синдрому (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серцева недостатність

У зведених даних клінічних досліджень рамуцирумабу серцева недостатність була зареєстрована з чисельно вищою частотою у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб у поєднанні з різними схемами хіміотерапії або з ерлотинібом, порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію або ерлотиніб окремо. Такого підвищення частоти не спостерігалось у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з тими, хто отримував плацебо, в клінічних дослідженнях застосування рамуцирумабу як монотерапії. У постмаркетинговий період серцева недостатність спостерігалася при застосуванні рамуцирумабу переважно у комбінації з паклітакселом. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення клінічних ознак та симптомів серцевої недостатності під час лікування, а у разі їх появи слід розглянути доцільність припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Нориці

При лікуванні Цирамзою у пацієнтів може підвищуватися ризик утворення нориць.

У пацієнтів з утворенням нориці терапію рамуцирумабом слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протеїнурія

Випадки протеїнурії були зареєстровані частіше у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, в порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Під час терапії рамуцирумабом необхідний контроль стану пацієнтів щодо виникнення чи погіршення протеїнурії. Якщо за даними експрес-аналізу білок в сечі $\geq 2+$, необхідний збір добової сечі. Терапію рамуцирумабом слід тимчасово припинити, якщо рівень білка в сечі ≥ 2 г/добу. Після повернення рівня білка в сечі до значення < 2 г/добу, лікування слід відновити із застосуванням нижчих доз. Друге зниження дози рекомендується, якщо при повторному визначенні рівень білка в сечі становить ≥ 2 г/добу. Терапію рамуцирумабом слід припинити на невизначений термін, якщо рівень білка в сечі становить > 3 г/добу або у разі нефротичного синдрому (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стоматит

Більше число випадків стоматиту було зареєстровано у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб у комбінації з хіміотерапією, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо з хіміотерапією. При виникненні стоматиту симптоматичне лікування слід розпочинати негайно.

Ниркова недостатність

Існують обмежені дані з безпеки застосування рамуцирумабу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 15 до 29 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

Дієта з обмеженим споживанням солі

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в кожному флаконі по 10 мл, тобто фактично не містить натрію. Цей лікарський засіб містить приблизно 85 мг натрію в кожному флаконі по 50 мл, що еквівалентно приблизно 4 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози натрію для дорослого (2 г).

Полісорбат

Цей лікарський засіб містить приблизно 1 мг полісорбату 80 в кожному флаконі по 10 мл та 5 мг полісорбату 80 в кожному флаконі по 50 мл.

Пацієнти літнього віку з НДКРЛ

Тенденція до зменшення ефективності терапії зі збільшенням віку пацієнта спостерігається у разі застосування рамуцирумабу у комбінації з доцетакселом для лікування НДКРЛ з прогресуванням захворювання після хіміотерапії на основі сполук платини (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Перед початком лікування літніх пацієнтів слід ретельно оцінювати супутні захворювання, пов'язані з похилим віком, загальний стан пацієнта і переносимість хіміотерапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

При застосуванні рамуцирумабу в комбінації з ерлотинібом як терапії першої лінії НДКРЛ з EGFR-активуючими мутаціями у пацієнтів віком від 70 років спостерігали вищу частоту побічних реакцій ≥ 3 ступеня та серйозних побічних реакцій усіх ступенів порівняно з молодшими пацієнтами.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / Застосування контрацепції у жінок

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування Цирамзою. Вони повинні бути поінформовані про потенційну небезпеку лікування для перебігу вагітності і розвитку плода. Жінки репродуктивного віку під час лікування рамуцирумабом і до 3-х місяців після введення останньої дози повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність

Відсутні дані про застосування рамуцирумабу вагітним жінкам. Для визначення репродуктивної токсичності досліджень на тваринах було недостатньо. Оскільки для підтримки вагітності і розвитку плода ангіогенез має вирішальне значення, його пригнічення внаслідок застосування рамуцирумабу може призвести до несприятливого впливу на вагітність та розвиток плода. Цирамзу слід застосовувати тільки у випадках, коли потенційна користь для жінки виправдовує потенційний ризик для плода. Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування рамуцирумабом, її слід поінформувати про потенційний ризик щодо перебігу вагітності та розвитку плода. Застосування Цирамзи вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не користуються засобами контрацепції, не рекомендується.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виділяється рамуцирумаб в грудне молоко. Як очікується, його екскреція в грудне молоко і пероральна абсорбція будуть низькими. У зв'язку з неможливістю виключення ризику для новонароджених/немовлят, що харчуються грудним молоком, годування груддю слід припинити на час лікування Цирамзою і принаймні протягом 3 місяців після введення останньої дози.

Фертильність

Відсутні дані про вплив рамуцирумабу на людську фертильність. На основі досліджень, проведених на тваринах, лікування рамуцирумабом, найімовірніше, несе загрозу жіночій фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Цирамза не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Якщо у пацієнтів виникають симптоми, які можуть вплинути на швидкість реакції і здатність до концентрації уваги, рекомендується припинити керування транспортними засобами та іншими механізмами, поки вплив не зменшиться.

Спосіб застосування та дози.

Терапію рамуцирумабом слід розпочинати і проводити під наглядом лікарів, які мають досвід в онкології.

Дози

Рак шлунка і аденокарцинома гастроєзофагеального переходу (ГЕП)

Цирамза в комбінації з паклітакселом

Рекомендована доза рамуцирумабу становить 8 мг/кг в 1-й та на 15-й дні 28-денного циклу перед інфузією паклітакселу. Рекомендовану дозу паклітакселу, що становить 80 мг/м², вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом приблизно 60 хвилин в 1-й, на 8-й і 15-й дні 28-денного циклу. Перед кожною інфузією паклітакселу пацієнтам слід провести загальний і біохімічний аналізи крові для оцінки функції печінки. Критерії, яких потрібно дотримуватись перед кожною інфузією паклітакселу, представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Критерії, яких потрібно дотримуватись перед кожною інфузією паклітакселу

Показники	Критерії
Нейтрофіли	День 1: $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ Дні 8 і 15: $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоцити	День 1: $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ Дні 8 і 15: $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
Білірубін	$\leq 1,5 \times$ верхня межа нормальних значень (ВМН)
Аспаратамінотрансфераза (АСТ)/ аланінамінотрансфераза (АЛТ)	Відсутність метастазів у печінці: АЛТ/АСТ $\leq 3 \times$ ВМН Метастази печінки: АЛТ/АСТ $\leq 5 \times$ ВМН

Застосування Цирамзи як монотерапії

Рекомендована доза рамуцирумабу як монотерапії становить 8 мг/кг кожні 2 тижні.

Колоректальний рак

Рекомендована доза рамуцирумабу становить 8 мг/кг кожні 2 тижні, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії перед введенням FOLFIRI. До початку хіміотерапії пацієнтам слід провести загальний аналіз крові. Критерії, яких необхідно дотримуватись перед інфузією FOLFIRI, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Критерії, яких потрібно дотримуватись перед інфузією FOLFIRI

Показники	Критерії
Нейтрофіли	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоцити	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
Пов'язана з хіміотерапією шлунково-кишкова токсичність	≤ 1 ступеня (за загальними термінологічними критеріями для небажаних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту раку США (NCI))

Недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ)

Цирамза в комбінації з ерлотинібом для лікування НДКРЛ з EGFR-активуючими мутаціями

Рекомендована доза рамуцирумабу в комбінації з ерлотинібом становить 10 мг/кг один раз на два тижні.

Статус мутації EGFR слід визначати до початку лікування рамуцирумабом та ерлотинібом, ви-

користовуючи валідований метод дослідження. Інформація про спосіб застосування та дози ерлотинібу представлена в інструкції для медичного застосування ерлотинібу.

Цирамза в комбінації з доцетакселом для лікування НДКРЛ після хіміотерапії на основі платини

Рекомендована доза рамуцирумабу становить 10 мг/кг в 1-й день 21-денного циклу перед інфузією доцетакселу. Рекомендовану дозу доцетакселу, що становить 75 мг/м², вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом приблизно 60 хвилин в 1-й день 21-денного циклу. Для пацієнтів зі Східної Азії слід розглянути можливість застосування зменшеної початкової дози доцетакселу – 60 мг/м² – в 1-й день 21-денного циклу. Особливі рекомендації щодо дозування дивіться в інструкції із застосування доцетакселу.

Гепатоцелюлярна карцинома

Рекомендована доза рамуцирумабу як монотерапії становить 8 мг/кг кожні 2 тижні.

Визначення альфа-фетопротеїну (АФП) при гепатоцелюлярній карциномі

Пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою слід відбирати за показниками концентрації АФП у сироватці крові ≥ 400 нг/мл, що визначається валідованим тестом до початку лікування рамуцирумабом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Тривалість лікування

Рекомендована тривалість лікування — до початку прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Премедикація

Перед інфузією рамуцирумабу рекомендується премедикація з антагоністом Н₁-гістамінових рецепторів (наприклад дифенгідраміном). Якщо у пацієнта розвинулась інфузійна реакція 1 або 2 ступеня, премедикацію потрібно застосовувати перед усіма наступними інфузіями. Якщо у пацієнта вдруге розвинулась інфузійна реакція (ІР) 1 або 2 ступеня, йому слід призначити дексаметазон (або еквівалент), а перед подальшими інфузіями проводити премедикацію з нижчезазначеними або еквівалентними лікарськими засобами: введеним внутрішньовенно антагоністом Н₁-гістамінових рецепторів (наприклад дифенгідраміну гідрохлоридом), парацетамолом і дексаметазоном.

Дивіться інструкцію із застосування паклітакселу, компонентів схеми FOLFIRI і доцетакселу щодо вимог до премедикації і додаткової інформації у відповідних випадках.

Коригування дози рамуцирумабу

Інфузійні реакції (ІР)

Швидкість інфузії рамуцирумабу слід зменшити на 50 % протягом часу інфузії та протягом всіх наступних інфузій, якщо у пацієнта розвивається ІР 1 або 2 ступеня. Інфузію рамуцирумабу слід негайно припинити у разі виникнення ІР 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Артеріальна гіпертензія

Артеріальний тиск у пацієнтів необхідно контролювати перед кожним введенням рамуцирумабу та вживати відповідних заходів. Терапію рамуцирумабом слід тимчасово припинити в разі виникнення тяжкої артеріальної гіпертензії до встановлення за нею медикаментозного контролю. Якщо виникає значна з медичної точки зору артеріальна гіпертензія, яку неможливо безпечно контролювати за допомогою антигіпертензивної терапії, застосування рамуцирумабу потрібно припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Протеїнурія

Слід здійснювати моніторинг щодо розвитку або погіршення протеїнурії у пацієнтів під час терапії рамуцирумабом. Якщо за даними експрес-аналізу білок сечі $\geq 2+$, повинен бути виконаний збір добової сечі. Терапію рамуцирумабом слід тимчасово припинити, якщо рівень білка в сечі становить ≥ 2 г/добу. Після того, як рівень білка в сечі повертається до значення < 2 г/добу, лікування слід відновити із застосуванням нижчих доз (таблиця 4). Друге зниження дози (таблиця 4) рекомендується при повторенні значення рівня білка в сечі ≥ 2 г/добу.

Терапію рамуцирумабом слід припинити, якщо рівень білка в сечі становить > 3 г/добу або у разі розвитку нефротичного синдрому.

Таблиця 4. Зниження дози рамуцирумабу при протеїнурії

Початкова доза рамуцирумабу	Перше зниження дози	Друге зниження дози
8 мг/кг	6 мг/кг	5 мг/кг
10 мг/кг	8 мг/кг	6 мг/кг

Планова операція або порушення загоєння ран

Терапію рамуцирумабом слід тимчасово припинити принаймні за 4 тижні до планової операції. Терапію рамуцирумабом слід тимчасово припинити у разі виникнення ускладнень загоювання ран до їх повного загоєння (див. розділ «Особливості застосування»).

Терапію рамуцирумабом слід припинити у разі:

- Розвитку тяжкої артеріальної тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»).
- Виникнення перфорації шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжкої кровотечі: кровотеча 3 або 4 ступеня за загальними термінологічними критеріями для небажаних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту раку США (NCI) (див. розділ «Особливості застосування»).
- Спонтанного розвитку нориці (див. розділ «Особливості застосування»).
- Печінкової енцефалопатії або гепаторенального синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Коригування дози паклітакселу

Зниження дози паклітакселу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт. У разі ступеня 4 гематологічної токсичності або ступеня 3 пов'язаної з паклітакселом негематологічної токсичності (за загальними термінологічними критеріями для небажаних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту раку США (NCI)) рекомендується зменшити дозу паклітакселу на 10 мг/м² протягом усіх наступних циклів лікування. Друге зменшення дози на 10 мг/м² рекомендується, якщо ці токсичні явища зберігаються або повторюються.

Коригування доз FOLFIRI

У разі розвитку специфічної токсичності можливе зниження дози окремих компонентів FOLFIRI. Коригування доз кожного з компонентів FOLFIRI потрібно здійснювати незалежно одна від одної; дози наведено в таблиці 5. Таблиця 6 містить детальну інформацію про відтермінування введення або зниження дози компонентів FOLFIRI в наступному циклі з урахуванням максимального ступеня специфічних побічних явищ.

Таблиця 5. Зниження доз FOLFIRI

Компонент FOLFIRI ^a	Значення дози			
	Початкова доза	-1	-2	-3
Іринотекан	180 мг/м ²	150 мг/м ²	120 мг/м ²	100 мг/м ²
5-ФУ, болюс	400 мг/м ²	200 мг/м ²	0 мг/м ²	0 мг/м ²
5-ФУ, інфузія	2400 мг/м ² протягом 46—48 годин	2000 мг/м ² протягом 46—48 годин	1600 мг/м ² протягом 46—48 годин	1200 мг/м ² протягом 46—48 годин

^a5-ФУ — 5-фторурацил.

Таблиця 6. Модифікації дози компонентів FOLFIRI у зв'язку з розвитком специфічних побічних реакцій (ПР)

ПР	Ступінь за загальними термінологічними критеріями для небажаних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту раку США (NCI)	Модифікація дози в 1-й день циклу після ПР	
Діарея	2	Якщо діарея слабшає до ступеня ≤ 1 , дозу 5-ФУ зменшують на 1 рівень. У разі рецидивуючої діареї ступеня 2 дози 5-ФУ та іринотекану зменшують на 1 рівень.	
	3	Якщо діарея слабшає до ступеня ≤ 1 , дози 5-ФУ та іринотекану зменшують на 1 рівень.	
	4	Якщо діарея слабшає до ступеня ≤ 1 , дози 5-ФУ та іринотекану зменшують на 2 рівні. Якщо діарея ступеня 4 не слабшає до ступеня ≤ 1 , 5-ФУ та іринотекан відміняють на термін максимум 28* днів до досягнення ступеня ≤ 1 .	
Нейтропенія або тромбоцитопенія		Гематологічні критерії відповідають вказаним у таблиці 3	Гематологічні критерії не відповідають вказаним у таблиці 3
	2	Відсутність модифікації дози.	Зниження на 1 рівень дози 5-ФУ та іринотекану.
	3	Зниження на 1 рівень дози 5-ФУ та іринотекану.	Відкласти введення 5-ФУ та іринотекану на термін максимум 28* днів до досягнення ступеня діареї ≤ 1 , потім знизити дозу 5-ФУ та іринотекану на 1 рівень.
	4	Зниження на 2 рівні дози 5-ФУ та іринотекану.	Відкласти введення 5-ФУ та іринотекану на термін максимум 28* днів до досягнення ступеня діареї ≤ 1 , потім знизити дозу 5-ФУ та іринотекану на 2 рівні.
Стоматит/ Мукозит	2	Якщо стоматит/мукозит слабшає до ступеня ≤ 1 , знизити на 1 рівень дозу 5-ФУ. У разі рецидивуючого стоматиту ступеня 2 знизити дозу 5-ФУ на 2 рівні.	
	3	Якщо стоматит/мукозит слабшає до ступеня ≤ 1 , знизити дозу 5-ФУ на 1 рівень. Якщо мукозит/стоматит ступеня 3 не слабшає до ступеня ≤ 1 , відкласти введення 5-ФУ на термін максимум 28* днів до досягнення ступеня ≤ 1 , потім знизити дозу 5-ФУ на 2 рівні.	
	4	Відкласти 5-ФУ на термін максимум 28* днів до досягнення ступеня ≤ 1 , потім знизити дозу 5-ФУ на 2 рівні.	
Фебрильна нейтропенія		Гематологічні критерії відповідають вказаним у таблиці 3, зникнення лихоманки	Гематологічні критерії не відповідають вказаним у таблиці 3, зникнення лихоманки
		Зниження на 2 рівні дози 5-ФУ та іринотекану.	Відкласти введення 5-ФУ та іринотекану на термін максимум 28* днів до досягнення ступеня нейтропенії ≤ 1 , потім знизити дози 5-ФУ та іринотекану на 2 рівні. Перед наступним циклом розглянути застосування колонієстимулюючого фактора.

* Період часу 28 днів починається з 1-го дня циклу, наступного за ПР.

Коригування дози доцетакселу

Зниження дози доцетакселу можливе залежно від ступеня токсичності, якої зазнає пацієнт. Пацієнтам з фебрильною нейтропенією, рівнем нейтрофілів < 500 клітин/мм³ протягом більше 1 тижня, тяжкими або кумулятивними шкірними реакціями або іншими проявами негематологічної токсичності ступенів 3 або 4 під час лікування доцетакселом слід відкласти терапію до зменшення токсичності. Рекомендується зменшити дозу доцетакселу на 10 мг/м² протягом усіх

наступних циклів. Друге зменшення дози на 15 мг/м² рекомендується, якщо ці токсичні явища зберігаються або повторюються. У цьому випадку пацієнтам зі Східної Азії, які отримували початкову дозу 60 мг/м², слід припинити лікування доцетакселом (див. підрозділ «Дози»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У базових дослідженнях існують обмежені дані про те, що пацієнти віком від 65 років мають підвищений ризик розвитку побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком до 65 років. Зниження дози не потрібно (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Не проводилось жодних формальних досліджень застосування Цирамзи пацієнтам з нирковою недостатністю. Клінічні дані свідчать, що коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю легкого, помірного або важкого ступеня не потрібне (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»). Знижувати дозу не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Не проводилось жодних формальних досліджень застосування Цирамзи пацієнтам з порушенням функції печінки. Клінічні дані свідчать про відсутність необхідності коригування дози для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня. Відсутні дані про застосування рамуцирумабу пацієнтам з важкою печінковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»). Знижувати дозу не потрібно.

Спосіб застосування

Цирамза призначена для внутрішньовенного застосування. Після розведення Цирамзу вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом приблизно 60 хвилин. Препарат не слід вводити внутрішньовенно болюсно або струменево. Для досягнення необхідної тривалості інфузії (приблизно 60 хвилин) максимальна швидкість інфузії не повинна перевищувати 25 мг/хв, при цьому тривалість інфузії може бути збільшена. Під час інфузії слід контролювати стан пацієнта щодо ознак інфузійних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»), також слід забезпечити наявність відповідного обладнання для реанімації.

Інструкції з розведення.

Не струшувати флакон.

Підготовку інфузійного розчину слід проводити з використанням асептичної техніки для забезпечення стерильності приготовленого розчину.

Кожен флакон призначений лише для одноразового використання. Перед розведенням слід перевірити вміст флаконів на наявність твердих часток і зміну кольору. Концентрат для розчину для інфузій повинен бути від прозорого до злегка опалесцентного, від безбарвного до злегка жовтого кольору без видимих часток. У разі виявлення твердих часток або зміни кольору флакон з препаратом слід утилізувати.

Потрібно розрахувати дозу і об'єм рамуцирумабу, необхідні для приготування інфузійного розчину. Флакони містять 100 мг або 500 мг розчину рамуцирумабу, 10 мг/мл; як розчинник дозволяється використовувати лише натрію хлорид, розчин для ін'єкцій, 9 мг/мл (0,9 %).

У разі використання попередньо заповненого контейнера для внутрішньовенних інфузій

На основі розрахованого об'єму рамуцирумабу з попередньо заповненого контейнера (250 мл) для внутрішньовенних інфузій слід видалити відповідний об'єм розчину хлориду натрію для ін'єкцій (9 мг/мл (0,9 %)). Розрахований об'єм рамуцирумабу необхідно перенести із дотриманням асептичної техніки до контейнера для внутрішньовенних інфузій. Кінцевий об'єм рідини в контейнері повинен становити 250 мл. Для забезпечення адекватного змішування контейнер слід обережно перевернути. Розчин для інфузій не можна заморожувати і струшувати, не можна розводити іншими розчинами і застосовувати разом з іншими електролітами або лікарськими засобами.

У разі використання порожнього контейнера для внутрішньовенних інфузій

Розрахований об'єм рамуцирумабу необхідно перенести із дотриманням асептичної техніки до порожнього контейнера для внутрішньовенних інфузій. В контейнер слід додати достатню кількість розчину для ін'єкцій хлориду натрію (9 мг/мл (0,9 %)), щоб загальний об'єм становив

250 мл. Для забезпечення адекватного змішування контейнер слід обережно перевернути. Розчин для інфузій не можна заморожувати і струшувати, не можна розводити іншими розчинами і застосовувати разом з іншими електролітами або лікарськими засобами.

Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевіряти на наявність твердих часток. При виявленні твердих часток розчин для інфузії використовувати не можна.

Будь-яка невикористана частина розчину рамуцирумабу, що залишилась у флаконі, підлягає утилізації, тому що препарат не містить антимікробних консервантів.

Введення за допомогою інфузійної помпи. Для інфузії слід використати окрему інфузійну лінію з протеїнзберігаючим фільтром з діаметром пор 0,22 мкм. В кінці інфузії лінію потрібно промивати розчином хлориду натрію (9 мг/мл (0,9 %)) для ін'єкцій.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або його відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Не вивчали безпеку та ефективність застосування Цирамзи дітям та підліткам (віком до 18 років). Наявні дані описано в розділах «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості». Через обмеженість даних не можна надати жодних рекомендацій щодо дозування.

Відсутні дані щодо застосування рамуцирумабу в педіатричній популяції за показаннями рак шлунка або аденокарцинома гастроєзофагеального переходу, аденокарцинома товстої і прямої кишки, рак легенів та гепатоцелюлярна карцинома.

Передозування.

Відсутні дані про передозування у людей. Цирамзу вводили у дослідженні фази 1 в дозі до 10 мг/кг кожні два тижні, не досягаючи максимальної переносимої дози. У разі передозування слід застосовувати підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найбільш серйозними побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням рамуцирумабом (при застосуванні як монотерапії або в комбінації з цитотоксичною хімотерапією), були:

- Перфорація шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжка шлунково-кишкова кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»).
- Явища артеріальної тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»).
- Синдром зворотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб як монотерапію, є периферичний набряк, гіпертензія, діарея, біль у животі, головний біль, протеїнурія і тромбоцитопенія.

Найбільш поширені побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб в комбінації з хімотерапією, включають втому/астенію, нейтропенію, діарею, носову кровотечу та стоматит.

Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб в комбінації з ерлотинібом, є інфекція, діарея, гіпертензія, стоматит, протеїнурія, алопеція та носова кровотеча.

Перелік побічних реакцій.

У таблицях 7 та 8 наведено побічні реакції (ПР), про які повідомлялося у ході плацебо-контрольованих досліджень фази 3 як про пов'язані з монотерапією рамуцирумабом раку шлунка та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) або із застосуванням рамуцирумабу в комбінації різними хімотерапевтичними режимами чи ерлотинібом для лікування раку шлунка, метастатичного колоректального раку (мКРР) та НДКРЛ.

ПР перераховано нижче за класами систем органів згідно з MedDRA. Для класифікації частоти ПР була використана така термінологія:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити з наявних даних).

У кожній групі реакцій, згрупованих за частотою, ПР представлено в порядку зменшення тяжкості.

Таблиця 7. ПР, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували монотерапію рамуцирумабом в дослідженнях фази 3 (REGARD, REACH-2 та REACH з АФП ≥ 400 нг/мл)

Клас системи органів (MedDRA)	Дуже часто	Часто	Нечасто
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Тромбоцитопенія ^a	Нейтропенія ^a	
Порушення з боку метаболізму і харчування		Гіпокаліємія ^{a,b} Гіпонатріємія ^a Гіпоальбумінемія ^a	
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Печінкова енцефалопатія	
Судинні порушення	Гіпертензія ^{a,d}	Артеріальні тромбоемболічні явища ^a	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння		Носова кровотеча	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі ^{a,e} Діарея	Кишкова непрохідність ^a	Перфорація шлунково-кишкового тракту ^a
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини		Висип ^a	
Порушення з боку сечовидільної системи	Протеїнурія ^{a,f}		
Загальні порушення та реакції у місці введення	Периферичні набряки	Реакції, пов'язані з інфузією ^a	

^a Терміни являють собою групу подій, що описують медичне поняття, а не окрему подію чи заявлений термін.

^b Включає гіпокаліємію та зниження рівня калію в крові.

^c На основі досліджень REACH-2 та REACH (при застосуванні рамуцирумабу як монотерапії при ГЦК). Включає печінкову енцефалопатію та печінкову кому.

^d Включає підвищення артеріального тиску та гіпертензію.

^e Включає біль у животі, біль у нижній частині живота, біль у верхній частині живота та біль у печінці.

^f Включає один випадок нефротичного синдрому.

Таблиця 8. ПР, що спостерігалися у пацієнтів, які проходили лікування рамуцирумабом в комбінації з хіміотерапією або ерлотинібом в дослідженнях фази 3 (RAINBOW, REVEL RAISE та RELAY)

Клас системи органів (MedDRA)	Дуже часто	Часто	Нечасто
Інфекції та інвазії	Інфекції ^{j,k}	Сепсис ^{a,b}	
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Нейтропенія ^a Лейкопенія ^{a,c} Тромбоцитопенія ^a Анемія ^j	Фебрильна нейтропенія ^d	
Порушення з боку метаболізму і харчування		Гіпоальбумінемія ^a Гіпонатріємія ^a	
Порушення з боку нервової системи	Головний біль ^j		

Серцеві порушення			Серцева недостатність
Судинні порушення	Гіпертензія ^{a,c}	Артеріальні тромбоемболічні явища ^a	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Носова кровотеча	Легенева кровотеча ^{i,l}	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Стоматит Діарея	Шлунково-кишкові кровотечі ^{a,f} Перфорація шлунково-кишкового тракту ^a Кровотеча з ясен ^j	
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Алопеція ^j	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії ^g	
Порушення з боку сечовидільної системи	Протеїнурія ^{a,h}		
Загальні порушення та реакції у місці введення	Втома ^{a,i} Запалення слизової оболонки ^d Периферичні набряки		

^a Терміни являють собою групу подій, що описують медичне поняття, а не окрему подію чи заявлений термін.

^b На основі дослідження RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклітаксел).

^c На основі дослідження RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклітаксел). Включає лейкопенію та зменшення кількості білих кров'яних клітин.

^d На основі дослідження REVEL (рамуцирумаб плюс доцетаксел).

^e Включає підвищення артеріального тиску, гіпертензію та гіпертензивну кардіоміопатію.

^f На основі дослідження RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклітаксел), дослідження REVEL (рамуцирумаб плюс доцетаксел) та дослідження RAISE (рамуцирумаб плюс FOLFIRI). Включає анальну геморагію, геморагічну діарею, шлункову геморагію, шлунково-кишкову геморагію, гематемез, гематохезію, гемороїдальну геморагію, синдром Маллорі – Вейсса, мелену, стравохідну геморагію, ректальну геморагію та геморагію верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

^g На основі дослідження RAISE (рамуцирумаб плюс FOLFIRI).

^h Включає один випадок нефротичного синдрому.

ⁱ На основі дослідження RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклітаксел) та дослідження REVEL (рамуцирумаб плюс доцетаксел). Включає втоми та астеноїю.

^j На підставі дослідження RELAY (рамуцирумаб плюс ерлотиніб).

^k Інфекції включають всі терміни переважного використання, які належать до класу системи органів «Інфекції та інвазії». Найбільш поширені ($\geq 1\%$) інфекції ступеня ≥ 3 включають пневмонію, запалення сполучної тканини, пароніхію, інфекцію шкіри та інфекцію сечовивідних шляхів.

^l Включає кровохаркання, кровотечу в гортань, гемоторакс (смертельний випадок, що стався) та легеневу кровотечу.

Клінічно релевантними реакціями (включаючи ступінь ≥ 3), пов'язаними з антиангіогенною терапією, які спостерігались у пацієнтів, що проходили лікування рамуцирумабом у всіх клінічних дослідженнях, були перфорації шлунково-кишкового тракту, інфузійні реакції та протеїнурія (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Колоректальний рак

Рамуцирумаб у комбінації з FOLFIRI

У дослідженні RAISE у пацієнтів з мКРР, що отримували лікування рамуцирумабом з FOLFIRI, найбільш поширеною ПР ($\geq 1\%$), що призвела до припинення терапії рамуцирумабом, була протеїнурія (1,5%). Найпоширенішими ПР ($\geq 1\%$), що призводили до відміни одного або декількох компонентів FOLFIRI, були нейтропенія (12,5%), тромбоцитопенія (4,2%), діарея (2,3%) і стоматит (2,3%). Компонентом FOLFIRI, застосування якого припинялось найчастіше, був боліс 5-ФУ.

ПР, про які повідомлялося з інших джерел

Таблиця 9. ПР, пов'язанні з прийомом рамуцирумабу, про які повідомлялось у клінічних дослідженнях та у постмаркетингових звітах

Клас системи органів (MedDRA)	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)	Гемангіома			
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи			Тромботична мікроангіопатія	
Порушення з боку ендокринної системи	Гіпотиреоз			
Порушення з боку нервової системи			Синдром зворотної задньої енцефалопатії	
Серцеві порушення				Серцева недостатність ^a
Судинні порушення				Аневризма та розшарування артерій
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Дисфонія			

^a У постмаркетинговий період серцева недостатність спостерігалася при застосуванні рамуцирумабу переважно у комбінації з паклітакселом (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Жодних нових проблем з безпеки не було виявлено на підставі інформації щодо обмеженої кількості дітей, які отримували монотерапію рамуцирумабом у дослідженні I4T-MC-JVDA (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У одного пацієнта у цьому дослідженні спостерігалася прогресуюче розширення дистальної платівки зростання стегнової кістки. Вплив цих даних на зростання невідомий. У дослідженнях J1S-MC-JV01 та J1S-MC-JV02 не повідомлялося про нові проблеми з безпеки серед обмеженої кількості дітей, які отримували рамуцирумаб у складі комбінованої терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

Невідкритий флакон

2 роки.

Після приготування розчину для інфузій

Приготовлений відповідно до інструкцій розчин для інфузій не містить антимікробних консервантів.

Хімічна і фізична стабільність під час застосування Цирамзи в розчині хлориду натрію для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %) була продемонстрована протягом 24 год при температурі 2—8 °C або

протягом 4 годин при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору, препарат слід використати негайно. Якщо негайне використання неможливе, відповідальність за умови та час зберігання препарату до його застосування несе користувач. Термін зберігання в такому випадку не може перевищувати 24 години при температурі 2—8 °С, крім випадків, коли розведення відбулось у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику при температурі 2—8 °С в зовнішній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Щодо умов зберігання після приготування розчину для інфузій див. розділ «Термін придатності».

Несумісність.

Цирамзу не слід вводити або змішувати з розчинами декстрози.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

Концентрат для розчину для інфузій 10 мг/мл у скляному флаконі по 10 мл та 50 мл; по 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ліллі С.А. / Lilly S.A.

Ліллі Франс / Lilly France

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Авда де ля Індустрія, 30, 28108, Алькобендас, Мадрид, Іспанія / Avda de la Industria, 30, Alcobendas, Madrid, 28108, Spain.

Промислова зона 2, вул. Полковника Ліллі, 67640 Фегершайм, Франція / Zone Industrielle, 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Дата останнього перегляду. 12.01.2026