

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цирамза, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание**

Рамуцирумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело класса IgG1, полученное с использованием клеток мыши (NS0) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: рамуцирумаб.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 10 мг рамуцирумаба.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 100 мг рамуцирумаба.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 500 мг рамуцирумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Жидкость, от прозрачной до слабо опалесцирующей, от бесцветной до слегка желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Цирамза показан к применению у взрослых.

Рак желудка

Препарат Цирамза в комбинации с паклитакселом или в качестве монотерапии показан для лечения местнораспространённого или метастатического рака желудка или аденокарциномы пищевода-желудочного перехода у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после проведения химиотерапии на основе препаратов платины или фторпиримидинов (см. раздел 5.1).

Колоректальный рак

Препарат Цирамза в комбинации с иринотеканом, кальция фолинатом и фторурацилом (режим FOLFIRI) показан для лечения метастатического колоректального рака (мКРР) у пациентов с прогрессированием заболевания при проведении или после предшествующей терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидинами.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Препарат Цирамза в комбинации с эрлотинибом показан в качестве терапии первой линии для лечения метастатического НМРЛ у пациентов с активирующими мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Препарат Цирамза в составе комбинированной терапии с доцетакселом показан для лечения местнораспространённого или метастатического НМРЛ у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после проведения химиотерапии на основе препаратов платины.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Препарат Цирамза в качестве монотерапии показан для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой с уровнем сывороточного альфа-фетопротейна (АФП) ≥ 400 нг/мл с непереносимостью или прогрессированием заболевания после предшествующей терапии сорафенибом.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапия рамуцирумабом должна назначаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Рак желудка и аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)

Препарат Цирамза в составе комбинированной терапии с паклитакселом

Рекомендуемая доза рамуцирумаба составляет 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла до проведения инфузии паклитаксела. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. Перед каждой инфузией паклитаксела пациентам следует провести клинический и биохимический анализы крови с целью оценки состояния функции печени. Перед каждой инфузией паклитаксела необходимо соблюдение критериев, приведенных в таблице 1.

Таблица 1. Необходимые критерии перед каждой инфузией паклитаксела

	Критерии
Нейтрофилы	1-й день: $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ 8-й и 15-й дни: $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	1-й день: $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ 8-й и 15-й дни: $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
Билирубин	$\leq 1,5$ x верхняя граница нормы (ВГН)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) / Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Отсутствие метастазов в печень: АЛТ/АСТ $\leq 3 \times$ ВГН Метастазы в печень: АЛТ/АСТ $\leq 5 \times$ ВГН

Цирамза в качестве монотерапии

Рекомендуемая доза рамуцирумаба при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут, максимальная скорость инфузии 25 мг/мин.

Колоректальный рак

Рекомендуемая доза рамуцирумаба составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут каждые 2 недели перед проведением терапии по схеме FOLFIRI. Перед началом химиотерапии пациентам следует провести клинический анализ крови. Перед проведением терапии по схеме FOLFIRI необходимо соблюдение критериев, приведенных в таблице 2.

Таблица 2. Необходимые критерии перед терапией по схеме FOLFIRI

	Критерии
Нейтрофилы	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
Токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне химиотерапии	≤ 1 степени (согласно критериям NCI CTCAE)

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Препарат Цирамза в комбинации с эрлотинибом для лечения НМРЛ с активирующими мутациями EGFR

Рекомендуемая доза рамуцирумаба в комбинации с эрлотинибом составляет 10 мг/кг каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут, максимальная скоростр инфузии 25 мг/мин.

Перед началом комбинированной терапии препаратами Цирамза и эрлотиниб следует определить наличие активирующих мутаций EGFR с использованием валидированного метода. Способ применения и доза эрлотиниба указаны в соответствующей инструкции по медицинскому применению.

Препарат Цирамза в составе комбинированной терапии с доцетакселом для лечения НМРЛ после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины

Рекомендуемая доза рамуцирумаба составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла до проведения инфузии доцетаксела. Рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла. Для пациентов из Восточной Азии следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы доцетаксела до 60 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла. В инструкции по медицинскому применению доцетаксела указаны рекомендации по дозировке.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Рекомендуемая доза рамуцирумаба при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут.

Анализ на альфа-фетопропротеин (АФП) при ГЦК

Пациентов с ГЦК следует отбирать на основании концентрации АФП в сыворотке крови ≥ 400 нг/мл с помощью валидированного анализа на АФП до начала лечения рамуцирумабом (см. раздел 5.1).

Продолжительность лечения

Терапию рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Премедикация

Перед проведением инфузий рамуцирумаба рекомендуется проводить премедикацию препаратами антагонистами H1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидраминам). В случае развития у пациента инфузионной реакции 1 или 2 степени тяжести, премедикацию необходимо проводить перед всеми последующими инфузиями рамуцирумаба. В случае повторного развития инфузионной реакции (ИР) 1 или 2 степени тяжести (избыточный относительный риск) пациенту необходимо назначить

премедикацию глюкокортикостероидами (например, дексаметазон). В дальнейшем перед проведением последующих инфузий рамуцирумаба необходимо проводить премедикацию с применением следующих лекарственных препаратов или их аналогов: антигистаминные препараты (например, дифенгидрамина гидрохлорид) внутривенно, парацетамол и дексаметазон.

Рекомендуется обратиться к инструкции по медицинскому применению препаратов схемы FOLFIRI, паклитаксел, и доцетаксела для ознакомления с требованиями к премедикации и получения дополнительной информации.

Коррекция режима дозирования рамуцирумаба

Инфузионные реакции

В случае развития у пациента инфузионной реакции 1 или 2 степени тяжести следует снизить скорость инфузии препарата Цирамза на 50% для проводящейся, а также для всех последующих инфузий. В случае развития инфузионной реакции 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Цирамза следует немедленно и полностью прекратить. (см. раздел 4.4).

Артериальная гипертензия

Перед каждым введением препарата Цирамза следует контролировать артериальное давление с использованием лекарственной терапии при необходимости. В случае развития артериальной гипертензии тяжелой степени терапию препаратом Цирамза следует временно прекратить до достижения адекватного контроля на фоне лекарственной терапии. В случае если проведение гипотензивной терапии не приводит к достижению безопасного уровня артериального давления, терапию препаратом Цирамза следует полностью прекратить (см. раздел 4.4).

Протеинурия

Во время проведения терапии препаратом Цирамза необходимо контролировать состояние пациентов для выявления признаков развития или усиления протеинурии. Если уровень белка в моче на тест-полоске составляет $\geq 2+$, следует провести анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥ 2 г/24 часа, терапию препаратом Цирамза следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до < 2 г/24 часа, терапию следует возобновить с уменьшением дозы согласно таблице 3. В случае повторного повышения уровня белка до ≥ 2 г/24 часа рекомендуется повторное снижение дозы согласно таблице 3.

Если уровень белка в моче составляет > 3 г/24 часа, либо в случае развития нефротического синдрома терапию препаратом Цирамза следует полностью прекратить.

Таблица 3. Уменьшение дозы рамуцирумаба при протеинурии

Рекомендуемая начальная доза препарата Цирамза	Первое снижение дозы препарата Цирамза	Повторное снижение дозы препарата Цирамза
8 мг/кг	6 мг/кг	5 мг/кг
10 мг/кг	8 мг/кг	6 мг/кг

Плановые операции или замедление процесса заживления ран

Терапию рамуцирумабом следует временно прекратить как минимум за 4 недели до проведения плановой операции. В случае возникновения осложнений, связанных с замедлением процесса заживления ран, терапию рамуцирумабом следует временно

прекратить до полного заживления ран (см. раздел 4.4).

Полное прекращение терапии

Терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить в случае:

Развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений (см. раздел 4.4).

Желудочно-кишечных перфораций (см. раздел 4.4).

Кровотечения 3 или 4 степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE (см. раздел 4.4).

Спонтанного образования фистул (см. раздел 4.4).

Печеночной энцефалопатии или гепаторенального синдрома (см. раздел 4.4).

Коррекция режима дозирования паклитаксела

На основании отмечаемой у пациента степени токсичности доза паклитаксела может быть снижена. При развитии гематологической токсичности 4 степени тяжести или негематологической токсичности 3 степени тяжести, связанной с терапией паклитакселом, в соответствии с критериями NCI CTCAE рекомендуется снизить дозу паклитаксела на 10 мг/м^2 на время всех последующих циклов терапии. Следующее снижение дозы на 10 мг/м^2 рекомендовано в случае сохранения или повторного развития токсичности.

Коррекция режима дозирования схемы FOLFIRI

При развитии определенных проявлений токсичности дозы отдельных препаратов схемы FOLFIRI могут быть снижены. Изменение дозы каждого отдельного препарата схемы FOLFIRI должно осуществляться независимо друг от друга по алгоритму, представленному в таблице 4. В таблице 5 приведена подробная информация об отсрочке введения или снижении дозы препаратов схемы FOLFIRI во время следующего цикла на основании максимальной степени выраженности определенных нежелательных реакций на лекарственный препарат.

Таблица 4. Снижение дозы препаратов схемы FOLFIRI

Препарат схемы FOLFIRI ^a	Шаги снижения дозы			
	Начальная доза	-1	-2	-3
Иринотекан	180 мг/м^2	150 мг/м^2	120 мг/м^2	100 мг/м^2
Фторурацил, болюсно	400 мг/м^2	200 мг/м^2	0 мг/м^2	0 мг/м^2
Фторурацил, инфузионно	2400 мг/м^2 в течение 46-48 часов	2000 мг/м^2 в течение 46-48 часов	1600 мг/м^2 в течение 46-48 часов	1200 мг/м^2 в течение 46-48 часов

Таблица 5. Изменение дозы препаратов схемы FOLFIRI при развитии определенных нежелательных реакций (НР)

Нежелательная реакция	Степень тяжести в соответствии с критериями NCI CTCAE	Изменение дозы в 1-й день цикла лечения, следующего за развитием НР
Диарея	2	Если выраженность диареи уменьшилась до ≤ 1 степени, дозу фторурацила снижают на 1 шаг. При возобновлении диареи 2 степени выраженности дозу фторурацила и иринотекана снижают на 1 шаг.
	3	Если выраженность диареи уменьшилась до ≤ 1 степени, дозу фторурацила и иринотекана снижают на 1 шаг.

	4	Если выраженность диареи уменьшилась до ≤ 1 степени, дозу фторурацила и иринотекана снижают на 2 шага. Если диарея 4 степени выраженности не разрешилась до ≤ 1 степени, введение фторурацила и иринотекана откладывают не более чем на 28* дней до разрешения реакции до ≤ 1 степени.	
Нейтропения или тромбоцитопения		При соответствии гематологическим критериям в таблице 2	При несоответствии гематологическим критериям в таблице 2
	2	Коррекция дозы не требуется.	Дозу фторурацила и иринотекана снижают на 1 шаг.
	3	Дозу фторурацила и иринотекана снижают на 1 шаг.	Введение фторурацила и иринотекана откладывают не более чем на 28* дней до разрешения реакции до ≤ 1 степени, затем дозу фторурацила и иринотекана снижают на 1 шаг.
	4	Дозу фторурацила и иринотекана снижают на 2 шага.	Введение фторурацила и иринотекана откладывают не более чем на 28* дней до разрешения реакции до ≤ 1 степени, затем дозу фторурацила и иринотекана снижают на 2 шага.
Стоматит/воспаление слизистой оболочки ротовой полости	2	Если выраженность стоматита/воспаления слизистой оболочки ротовой полости уменьшилась до ≤ 1 степени, дозу фторурацила снижают на 1 шаг. При возобновлении стоматита/воспаления слизистой оболочки ротовой полости 2 степени выраженности, дозу фторурацила снижают на 2 шага.	
	3	Если выраженность стоматита/воспаления слизистой оболочки ротовой полости уменьшилась до ≤ 1 степени, дозу фторурацила снижают на 1 шаг. Если 3 степень выраженности стоматита/воспаления слизистой оболочки ротовой полости не уменьшилась до ≤ 1 степени, введение фторурацила откладывают не более чем на 28* дней до разрешения реакции до ≤ 1 степени, затем дозу фторурацила снижают на 2 шага.	
	4	Введение фторурацила откладывают не более чем на 28* дней до разрешения реакции до ≤ 1 степени, затем дозу фторурацила снижают на 2 шага.	
Фебрильная нейтропения		При соответствии гематологическим критериям в таблице 2 и разрешении лихорадки	При несоответствии гематологическим критериям в таблице 2 и разрешении лихорадки
		Дозу фторурацила и иринотекана снижают на 2 шага.	Введение фторурацила и иринотекана откладывают не более чем на 28* дней до разрешения реакции до ≤ 1 степени, затем дозу фторурацила и иринотекана снижают на 2 шага. До начала следующего цикла следует рассмотреть

			возможность использования колониестимулирующих факторов.
--	--	--	--

*28-дневный период начинается в 1-й день цикла, следующего за развитием НР.

Коррекция режима дозирования доцетаксела

На основании отмечаемой у пациента степени токсичности доза доцетаксела может быть снижена. Пациенты, у которых в ходе лечения доцетакселом наблюдается развитие фебрильной нейтропении, снижение уровня нейтрофилов < 500 клеток/мм³ в течение более 1 недели, тяжелые и кумулятивные кожные реакции или другие негематологические проявления токсичности 3 или 4 степени, должны прекратить терапию доцетакселом до разрешения данных проявлений токсичности. Рекомендуется снизить дозу доцетаксела на 10 мг/м² на время всех последующих циклов терапии. Следующее снижение дозы на 15 мг/м² рекомендовано в случае сохранения или повторного развития токсичности. В этом случае пациентам из Восточной Азии с начальной дозой 60 мг/м² следует прекратить лечение доцетакселом (см. «Режим дозирования»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченное количество данных о повышении риска нежелательных реакций у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет в базовых исследованиях. Отсутствуют рекомендации по снижению дозы препарата (см. разделы 4.4 и 5.1).

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальных исследований применения препарата Цирамза у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Клинические данные свидетельствуют о том, что пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2). Рекомендации по снижению дозы отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Специальных исследований применения препарата Цирамза у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Клинические данные свидетельствуют о том, что пациентам с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Данные относительно применения рамуцирумаба у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени отсутствуют (см. разделы 4.4 и 5.2). Рекомендации по снижению дозы отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Цирамза у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Нет данных о соответствующем применении рамуцирумаба у детей с распространенным раком желудка или аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода, колоректальным раком, раком легкого и гепатоцеллюлярной карциномой.

Способ применения

Препарат Цирамза предназначен для внутривенного введения.

После разведения препарат Цирамза вводят путем внутривенной инфузии в течение примерно 60 минут. Не следует вводить препарат внутривенным болюсным методом или в виде быстрого внутривенного введения. Для достижения необходимой продолжительности инфузии, составляющей около 60 минут, максимальная скорость инфузии не должна превышать 25 мг/мин; в противном случае следует увеличить продолжительность инфузии. Во время проведения инфузии рекомендуется следить за состоянием пациента для выявления признаков инфузионных реакций (см. раздел 4.4), необходимо обеспечить доступность соответствующей реанимационной аппаратуры.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к рамуцирумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Пациентам с НМРЛ при наличии инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов или распада опухоли. (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко указывать наименование и номер серии вводимого лекарственного препарата.

Артериальные тромбоэмболические осложнения

В ходе клинических исследований были зарегистрированы серьезные, иногда с летальным исходом, артериальные тромбоэмболические осложнения (АТО), включающие инфаркт миокарда, остановку сердца, инсульт, ишемию головного мозга. При возникновении серьезного артериального тромбоэмболического осложнения терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Перфорация желудочно-кишечного тракта

Рамуцирумаб относится к антиангиогенной терапии и может повышать риск развития желудочно-кишечных перфораций. Сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных перфораций у пациентов, получавших терапию рамуцирумабом. При возникновении желудочно-кишечных перфораций терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Тяжелое кровотечение

Рамуцирумаб относится к антиангиогенной терапии и может повышать риск развития тяжелого кровотечения. При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2). У пациентов с предрасположенностью к кровотечениям, а также у пациентов, одновременно получающих лечение антикоагулянтами или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, необходимо контролировать показатели клинического анализа крови и параметры свертываемости. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой при наличии признаков портальной артериальной

гипертензии или в случае ранее перенесенных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, следует провести скрининг и лечение варикозно расширенных вен пищевода в соответствии с существующими стандартами лечения перед началом терапии рамуцирумабом.

У пациентов с раком желудка, получавших лечение рамуцирумабом в составе комбинированной терапии с паклитакселом, и у пациентов с мКРР, получавших лечение рамуцирумабом в составе комбинированной терапии по схеме FOLFIRI, были отмечены тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, в том числе с летальным исходом.

Легочное кровотечение при НМРЛ

Пациенты с плоскоклеточным гистологическим типом опухоли подвержены повышенному риску развития серьезных легочных кровотечений. Однако не было отмечено увеличения частоты случаев легочного кровотечения 5 степени выраженности среди пациентов с плоскоклеточным типом опухоли, получавших терапию рамуцирумабом, в рамках клинического исследования REVEL. К участию в клинических исследованиях не допускались пациенты с НМРЛ, у которых в анамнезе имелось легочное кровотечение в недавнем прошлом ($>2,5$ мл или артериальная кровь), а также пациенты с признаками образования полости распада в опухоли (вне зависимости от гистологического типа) на исходном этапе и пациенты с любыми признаками инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов или прорастания опухоли вблизи крупных кровеносных сосудов (см. раздел 4.3). В клиническое исследование REVEL по показанию НМРЛ не включались пациенты, получавшие терапию антикоагулянтами по любой схеме. В клинические исследования REVEL и RELAY по показанию НМРЛ не включались пациенты, получавшие длительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами или антиагрегантными препаратами. Допускалось применение ацетилсалициловой кислоты в дозах до 325 мг в сутки (см. раздел 5.1).

Инфузионные реакции

В ходе клинических исследований с рамуцирумабом были отмечены инфузионные реакции. Большинство реакций было зарегистрировано при первой или второй инфузии рамуцирумаба. Во время проведения инфузии необходимо следить за симптомами гиперчувствительности у пациентов. Симптомы могут включать мышечную ригидность/тремор, боль в спине/спазмы, боль в груди и/или чувство сдавленности, озноб, гиперемию кожи, одышку, свистящее дыхание, гипоксию и парестезию. Тяжелые случаи могут сопровождаться следующими симптомами: бронхоспазм, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипотензия. При возникновении инфузионных реакций 3 или 4 степени тяжести терапию рамуцирумабом следует незамедлительно и полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Артериальная гипертензия

Сообщалось о более высокой частоте случаев тяжелой артериальной гипертензии у пациентов, получавших рамуцирумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В большинстве случаев артериальную гипертензию купировали с помощью стандартной антигипертензивной терапии. Из исследований были исключены пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией: при наличии предшествующей артериальной гипертензии у пациента терапию рамуцирумабом не следует начинать до достижения полного контроля артериального давления. Во время терапии рамуцирумабом рекомендуется осуществлять мониторинг артериального давления. При возникновении тяжелой артериальной гипертензии терапию рамуцирумабом следует временно приостановить до достижения контроля состояния с помощью медикаментозной терапии. При развитии клинически значимой гипертензии, которая не

поддается контролю при помощи антигипертензивных лекарственных средств, терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Синдром задней обратимой энцефалопатии

Редко сообщалось о случаях развития синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ), включая летальные исходы, у пациентов, получавших рамуцирумаб. Симптомы СЗОЭ могут включать судороги, головную боль, тошноту/рвоту, слепоту или нарушение сознания, при наличии артериальной гипертензии или без нее. Диагноз СЗОЭ может быть подтвержден с помощью визуализации мозга (например, магнитно-резонансной томографии). При развитии СЗОЭ терапию рамуцирумабом следует прекратить. Отсутствуют данные по безопасности возобновления терапии рамуцирумабом у пациентов, у которых наблюдалось выздоровление после СЗОЭ.

Аневризмы и расслоение артерий

Применение ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом терапии препаратом Цирамза следует тщательно оценить риск образования аневризм и расслоения артерий у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия или аневризмы в анамнезе.

Замедление процесса заживления ран

Влияние рамуцирумаба на процесс заживления ран у пациентов с тяжелыми или незаживающими ранами не изучено. В ходе исследования на животных рамуцирумаб не замедлял процесс заживления ран. Однако рамуцирумаб относится к антиангиогенной терапии и потенциально может оказывать негативное влияние на процесс заживления ран, поэтому, по крайней мере, за 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством терапию рамуцирумабом следует временно приостановить. Решение о возобновлении терапии рамуцирумабом после хирургического вмешательства следует принимать на основании клинической оценки о достаточном заживлении ран.

В случае возникновения у пациента осложнений, связанных с заживлением ран, терапию рамуцирумабом следует прекратить до полного заживления ран (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Рамуцирумаб следует с осторожностью назначать пациентам с циррозом печени тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлда-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, клинически значимым асцитом вследствие цирроза и гепаторенальным синдромом. Имеются очень ограниченные данные по эффективности и безопасности у этих пациентов. У таких пациентов рамуцирумаб следует применять только в случае, если потенциальная польза терапии превышает возможный риск прогрессирования печеночной недостаточности.

Среди пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, получавших рамуцирумаб, наблюдалась более высокая частота развития печеночной энцефалопатии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления клинических признаков и симптомов печеночной энцефалопатии. При развитии печеночной энцефалопатии или гепаторенального синдрома терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Сердечная недостаточность

Согласно объединенным данным клинических исследований рамуцирумаба, сердечная недостаточность наблюдалась значительно чаще у пациентов, получавших рамуцирумаб в комбинации с различными схемами химиотерапии или эрлотинибом, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию или только эрлотиниб. Такого

увеличения частоты встречаемости не наблюдалось у пациентов, получавших рамуцирумаб по сравнению с плацебо в ходе клинических исследований монотерапии. В пострегистрационный период при применении рамуцирумаба, в основном в комбинации с паклитакселом, наблюдалась сердечная недостаточность. Во время лечения пациенты должны находиться под наблюдением на предмет выявления клинических признаков и симптомов сердечной недостаточности, и при развитии клинических признаков и симптомов сердечной недостаточности следует рассмотреть вопрос о приостановлении лечения. См. раздел 4.8.

Фистулы

Терапия препаратом Цирамза может способствовать повышению риска образования фистул у пациентов. В случае образования фистул терапию рамуцирумабом следует прекратить (см. раздел 4.2).

Протеинурия

Сообщалось о повышении частоты случаев протеинурии у пациентов, получавших терапию рамуцирумабом, по сравнению с плацебо. Во время проведения терапии рамуцирумабом необходимо контролировать состояние пациентов для выявления признаков развития или усиления протеинурии. Если уровень белка в моче на тест-полоске составляет $\geq 2+$, следует провести анализ суточной мочи. Если суточная протеинурия составляет ≥ 2 г/24 ч, терапию рамуцирумабом следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до <2 г/24 часа, терапию следует возобновить с уменьшением дозы. При повторном повышении уровня белка в моче до ≥ 2 г/24 часа рекомендуется дальнейшее снижение дозы. Если уровень белка в моче составляет >3 г/24 часа, либо в случае развития нефротического синдрома терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Стоматит

Среди пациентов, получавших рамуцирумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, было отмечено повышение частоты случаев развития стоматита по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. В случае развития стоматита следует незамедлительно начать симптоматическое лечение.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные по безопасности применения рамуцирумаба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина от 15 до 29 мл/мин) ограничены (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста с НМРЛ

Отмечалась тенденция к снижению эффективности с увеличением возраста пациентов, получавших терапию рамуцирумабом в комбинации с доцетакселом для лечения НМРЛ поздних стадий с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии на основе препаратов платины (см. раздел 5.1). Следовательно, перед началом терапии у пациентов пожилого возраста следует тщательно оценить сопутствующие заболевания, характерные для пожилого возраста, общее состояние и ожидаемую переносимость химиотерапии (см. разделы 4.2 и 5.1).

При применении рамуцирумаба в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии НМРЛ у пациентов с активирующими мутациями EGFR в возрасте 70 лет и старше, по сравнению с пациентами в возрасте до 70 лет, наблюдалась более высокая частота развития нежелательных реакций ≥ 3 степени тяжести и серьезных нежелательных реакций всех степеней тяжести.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) натрия во флаконе объемом 10 мл, то есть, по сути, не содержит натрий.

Данный лекарственный препарат содержит приблизительно 85 мг натрия во флаконе объемом 50 мл. Это эквивалентно примерно 4% от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы для взрослого человека, составляющей 2 г.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственного взаимодействия между рамуцирумабом и паклитакселом не наблюдалось. При одновременном применении рамуцирумаб не оказывает влияния на фармакокинетику паклитаксела, а паклитаксел не оказывает влияния на фармакокинетику рамуцирумаба. При одновременном применении рамуцирумаб не оказывает влияния на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита, SN-38. При одновременном применении рамуцирумаб не оказывает влияния на фармакокинетику доцетаксела или эрлотиниба.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется избегать наступления беременности во время терапии препаратом Цирамза. Пациенток следует проинформировать о потенциальном риске для беременности и плода. Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и на протяжении 3 месяцев после введения последней дозы рамуцирумаба.

Беременность

Данные о применении рамуцирумаба у беременных женщин отсутствуют.

Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно (см. раздел 5.3). Так как ангиогенез крайне важен для сохранения беременности и развития плода, подавление ангиогенеза, вызванное введением рамуцирумаба, может отрицательно сказаться на течение беременности, в том числе на состоянии плода. Препарат Цирамза следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. В случае наступления беременности во время терапии рамуцирумабом пациентку следует проинформировать о возможном риске, связанном с сохранением беременности, а также риске для плода. Применение препарата Цирамза не рекомендуется во время беременности, а также женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим контрацепцию.

Лактация

Сведения о проникновении рамуцирумаба в грудное молоко человека отсутствуют. Ожидается, что проникновение в грудное молоко и всасывании при приеме внутрь незначительно. Влияние рамуцирумаба на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании матерями, принимающими препарат, исключить нельзя, во время терапии препаратом Цирамза и в течение как минимум 3 месяцев после введения последней дозы грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии рамуцирумаба на фертильность человека отсутствуют. На основании результатов исследований на животных терапия рамуцирумабом может отрицательно сказаться на фертильности женщин (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цирамза не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В случае возникновения у пациентов симптомов, оказывающих влияние на концентрацию и быстроту реакций, следует воздержаться от управления транспортным средством и работы с механизмами до исчезновения данного эффекта.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, связанными с терапией рамуцирумабом (в качестве монотерапии или в комбинации с цитотоксической химиотерапией), были:

Желудочно-кишечные перфорации (см. раздел 4.4);

Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения (см. раздел 4.4);

Артериальные тромбоэмболические осложнения (см. раздел 4.4);

Синдром задней обратимой энцефалопатии (см. раздел 4.4).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися у пациентов, получавших рамуцирумаб в качестве монотерапии, были периферические отеки, артериальная гипертензия, диарея, боль в животе, головная боль, протеинурия и тромбоцитопения.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися у пациентов, получавших рамуцирумаб в комбинации с химиотерапией, были утомляемость/астения, нейтропения, диарея, носовые кровотечения и стоматит.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися у пациентов, получавших рамуцирумаб в комбинации с эрлотинибом, были инфекции, диарея, артериальная гипертензия, стоматит, протеинурия, алопеция и носовые кровотечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблицах 6 и 7 перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований 3 фазы, связанные с применением рамуцирумаба в качестве монотерапии при лечении рака желудка и гепатоцеллюлярной карциномы, а также в составе комбинированной терапии с другими химиотерапевтическими препаратами или эрлотинибом при лечении рака желудка, мКРР и НМРЛ. В соответствии с классификацией, представленной в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA), нежелательные реакции распределены по классам систем органов ниже.

Используется следующая классификация для описания частоты развития:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе клинических исследований 3 фазы, в которых рамуцирумаб применялся в качестве монотерапии (пациенты в исследованиях REGARD, REACH-2 и REACH с показателем альфа-фетопротеина ≥ 400 нг/мл)

Класс системы органов (MedDRA)	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения ^a	Нейтропения ^a	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипокалиемия ^{a,b} Гипонатриемия ^a Гипоальбуминемия ^a	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Печеночная энцефалопатия ^c	
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия ^{a,d}	Артериальные тромбоэмболические осложнения	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе ^{a,c} Диарея	Непроходимость кишечника ^a	Желудочно-кишечные перфорации ^a
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь ^a	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия ^{a,f}		
Общие расстройства и реакции в месте введения	Периферические отеки	Инфузионные реакции	

^a Термины представляют собой группу явлений, описывающих медицинское понятие, а не отдельное явление или предпочтительный термин.

^b Включает гипокалиемию и снижение уровня калия в крови.

^c На основании клинических исследований REGARD-2 и REACH (рамуцирумаб в качестве монотерапии при гепатоцеллюлярной карциноме). Включает печеночную энцефалопатию и печеночную кому.

^d Включает повышение артериального давления и артериальную гипертензию.

^e Включает боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и боль в печени.

^f Включает один случай развития нефротического синдрома.

Таблица 7. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе клинических исследований 3 фазы, в которых рамуцирумаб применялся в составе комбинированной терапии с химиотерапевтическими препаратами или эрлотинибом (RAINBOW, REVEL, RAISE и RELAY)

Класс системы органов (MedDRA)	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции ^{j,k}	Сепсис ^{a,b}	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ^a Лейкопения ^{a,c} Тромбоцитопения ^a Анемия ^j	Фебрильная нейтропения ^d	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипоальбуминемия ^a Гипонатриемия ^a	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ^j		
Нарушения со стороны сердца			Сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия ^{a,e}	Артериальные тромбоэмболические осложнения ^a	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Легочное кровотечение ^{i,l}	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Стоматит Диарея	Желудочно-кишечные кровотечения ^{a,f} Желудочно-кишечные перфорации ^a Кровоточивость десен ^j	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция ^j	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии ^g	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия ^{a,h}		
Общие расстройства и реакции в месте введения	Патологическая усталость ^{a,i} Воспаление слизистой оболочки ^d Периферические отеки		

- ^a Термины представляют собой группу явлений, описывающих медицинское понятие, а не отдельное явление или предпочтительный термин.
- ^b На основании исследования RAINBOW (рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом).
- ^c На основании исследования RAINBOW (рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом). Включает лейкопению и снижение числа лейкоцитов.
- ^d На основании исследования REVEL (рамуцирумаб в комбинации с доцетакселом).
- ^e Включает повышение артериального давления, артериальную гипертензию и гипертензивную кардиомиопатию.
- ^f На основании исследований RAINBOW (рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом), исследование REVEL (рамуцирумаб в комбинации с доцетакселом), исследовании REVEL (рамуцирумаб в комбинации с доцетакселом) и исследование RAISE (рамуцирумаб в комбинации с препаратами по

схеме FOLFIRI). Включает анальное кровотечение, диарею с кровью, желудочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, рвоту с кровью, гематоксизию, геморроидальное кровотечение, синдром Маллори-Вейсса, мелену, пищеводное кровотечение, ректальное кровотечение и кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

- ^g На основании исследования RAISE (рамуцирумаб в комбинации с препаратами по схеме FOLFIRI).
- ^h Включает случаи развития нефротического синдрома.
- ⁱ На основании исследований RAINBOW (рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом) и REVEL (рамуцирумаб в комбинации с доцетакселом). Включает патологическую усталость и астению.
- ^j На основании исследования RELAY (рамуцирумаб в комбинации с эрлотинибом).
- ^k Инфекции включают все предпочтительные термины, являющиеся частью класса системы органов «Инфекции и инвазии». Наиболее частые (³ 1%) инфекции со степенью тяжести ³ 3 включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, паронихию, кожные инфекции и инфекции мочевыводящих путей.
- ^l Включает кровохарканье, кровотечение из гортани, гемоторакс (зафиксирован один случай летального исхода) и легочное кровотечение.

Клинически значимыми реакциями (включая реакции ≥ 3 степени), связанными с проведением антиангиогенной терапии, наблюдаемыми у пациентов, получавших лечение рамуцирумабом при проведении различных клинических исследований, были желудочно-кишечные перфорации, инфузионные реакции и протеинурия (см. разделы 4.2 и 4.4).

Колоректальный рак

Рамуцирумаб в комбинации с препаратами по схеме FOLFIRI

В исследовании RAISE наиболее частой ($\geq 1\%$) нежелательной реакцией, наблюдаемой у пациентов с мКРР, получавших рамуцирумаб в комбинации с препаратами схемы FOLFIRI, которая приводила к отмене рамуцирумаба, была протеинурия (1,5%). Наиболее частыми ($\geq 1\%$) нежелательными реакциями, которые приводили к отмене одного или нескольких препаратов схемы FOLFIRI, были нейтропения (12,5%), тромбоцитопения (4,2%), диарея (2,3%) и стоматит (2,3%). Среди компонентов FOLFIRI наиболее часто наблюдалась отмена фторурацила болюсно.

Сообщения о нежелательных реакциях из других источников

Таблица 8. Нежелательные реакции, связанные с применением рамуцирумаба, о которых сообщалось в ходе клинических исследований, а также посредством пострегистрационного сообщения

Класс системы органов (MedDRA)	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)	Гемангиома			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромботическая микроангиопатия	
Нарушения со стороны эндокринной системы	Гипотиреоз			

Нарушения со стороны нервной системы			Синдром задней обратимой энцефалопатии	
Нарушения со стороны сердца				Сердечная недостаточность ^a
Нарушения со стороны сосудов				Аневризмы и расслоение артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Дисфония			

^a В пострегистрационный период при применении рамуцирумаба, в основном в комбинации с паклитакселем, наблюдалась сердечная недостаточность. См. раздел 4.4.

Дети

Не было выявлено новых данных в отношении безопасности на основании анализа ограниченного количества пациентов детского возраста, получавших монотерапию рамуцирумабом в исследовании I4T-MC-JVDA (см. раздел 5.1). У одного пациента в исследовании наблюдалось прогрессирующее расширение дистальной зоны роста бедренной кости. Неизвестно, оказывает ли это изменение на рост.

У ограниченного числа детей, получавших рамуцирумаб в составе комбинированной терапии в исследовании J1S-MC-JV02, не было зарегистрировано никаких новых проблем по безопасности (см. раздел 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

г. Нур-Султан, 010000, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: + 7 (7172) 78-98-28

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Данные о передозировке у человека отсутствуют. Препарат Цирамза назначали в ходе исследования 1 фазы в дозах до 10 мг/кг каждые 2 недели, при этом максимально

переносимая доза не была достигнута. В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы VEGF/VEGFR (фактор роста эндотелия сосудов).

Код АТХ: L01FG02.

Механизм действия

Рецептор 2 типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым медиатором ангиогенеза, индуцированного VEGF. Рамуцирумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывается с рецептором VEGF и блокирует связывание рецептора 2 типа VEGF с лигандами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. В результате рамуцирумаб ингибирует лиганд-стимулированную активацию рецептора 2 типа VEGF и компонентов его нисходящего сигнального каскада, в том числе митоген-активируемых протеинкиназ p44/p42, нейтрализуя лиганд-индуцированную пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток человека.

Клиническая эффективность и безопасность

Рак желудка

RAINBOW

RAINBOW, международное рандомизированное двойное слепое исследование препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом по сравнению с плацебо в комбинации с паклитакселом, в котором приняли участие 665 пациентов с местно-рецидивирующим, неоперабельным или метастатическим раком желудка (включая аденокарциному ПЖП) после химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидинов, с/без антрациклинов. Первичным оцениваемым показателем была общая выживаемость (ОВ), вторичными оцениваемыми показателями являлись выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) и частота объективного ответа (ЧОО). У пациентов должно было наблюдаться прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 4 месяцев после применения последней дозы терапии первой линии и показатель ECOG PS 0-1 (общее состояние по шкале Восточной объединённой онкологической группы США). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом (n=330) или в группу плацебо в комбинации с паклитакселом (n=335). Рандомизация была стратифицирована по географическому региону, времени до прогрессирования заболевания с момента начала терапии первой линии (<6 месяцев по сравнению с ≥6 месяцев) и измеримости опухолевых очагов. Препарат Цирамза в дозе 8 мг/кг или плацебо вводили внутривенно каждые 2 недели (в 1-й и 15-й дни) 28-дневного цикла. Паклитаксел в дозе 80 мг/м² вводили внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла.

Большинство (75%) пациентов, рандомизированных в исследовании, ранее получали комбинированную терапию препаратами платины и фторпиримидинов без антрациклинов. Остальные пациенты (25%) ранее получали комбинированную терапию препаратами платины и фторпиримидинов с антрациклинами. У двух третей пациентов

наблюдалось прогрессирование заболевания во время проведения терапии первой линии (66,8%). Исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания в целом были сбалансированы между группами: средний возраст составлял 61 год; 71% пациентов были мужчинами; 61% были представителями европеоидной расы, 35% монголоидной расы; показатель ECOG PS составил 0 у 39% пациентов, 1 у 61% пациентов; у 81% пациентов опухолевые очаги были измеряемыми, у 79% отмечался рак желудка, у 21% была аденокарцинома ПЖП. У большинства пациентов (76%) наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев с момента начала терапии первой линии. Медиана продолжительности терапии у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с паклитакселом, составляла 19 недель, а у пациентов, получавших плацебо в сочетании с паклитакселом, — 12 недель. Средняя относительная интенсивность дозы препарата Цирамза составила 98,6%, плацебо — 99,6%. Средняя относительная интенсивность дозы паклитаксела составила 87,7% в группе препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом и 93,2% в группе плацебо в комбинации с паклитакселом. Аналогичная процентная доля пациентов прекратила лечение в связи с нежелательными явлениями: 12% пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с паклитакселом, по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо в комбинации с паклитакселом. Системную противоопухолевую терапию после прекращения лечения назначали 47,9% пациентов группы препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом и 46,0% пациентов группы плацебо в сочетании с паклитакселом.

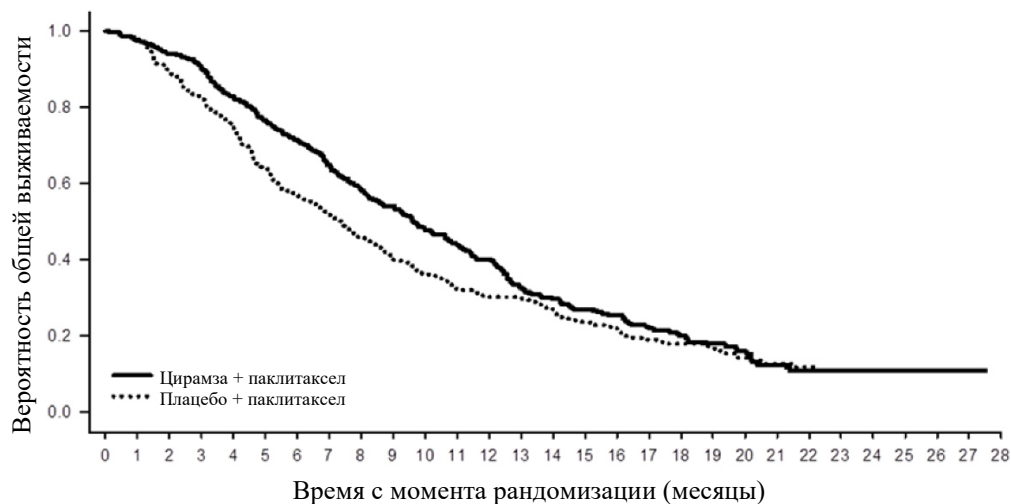
Общая выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с паклитакселом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с паклитакселом (ОР 0,807; 95% ДИ: 0,678–0,962; $p=0,0169$). Медиана выживаемости была на 2,3 месяца выше в группе препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом: 9,63 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом по сравнению с 7,36 месяца в группе плацебо в комбинации с паклитакселом. Выживаемость без прогрессирования была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с паклитакселом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с паклитакселом (ОР 0,635; 95% ДИ: 0,536–0,752; $p<0,0001$). Медиана ВБП была выше на 1,5 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом: 4,4 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом и 2,9 месяца в группе плацебо в комбинации с паклитакселом. Частота объективного ответа (ЧОО) [полный ответ [ПО] + частичный ответ [ЧО]] была значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с паклитакселом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с паклитакселом (отношение шансов 2,140; 95% ДИ: 1,499–3,160; $p=0,0001$). ЧОО в группе препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом составила 27,9%, а в группе плацебо в комбинации с паклитакселом — 16,1%. Улучшение ОВ и ВБП последовательно наблюдалось в предварительно определенных подгруппах в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и в большинстве других предварительно определенных подгрупп. Результаты оценки эффективности приведены в таблице 9.

Таблица 9. Краткий обзор данных об эффективности – популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT)

	Цирамза в комбинации с паклитакселом N = 330	Плацебо в комбинации с паклитакселом N = 335
Общая выживаемость, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,807 (0,678; 0,962)	
Стратифицированное логранговое значение р	0,0169	
Выживаемость без прогрессирования, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,635 (0,536; 0,752)	
Стратифицированное логранговое значение р	<0,0001	
Частота объективного ответа (ПО + ЧО)		
Процентный показатель (95% ДИ)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Отношение шансов	2,140 (1,449; 3,160)	
Стратифицированное р-значение СМН	0,0001	

Сокращения: ДИ = доверительный интервал, ПО = полный ответ, ЧО = частичный ответ, СМН = критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

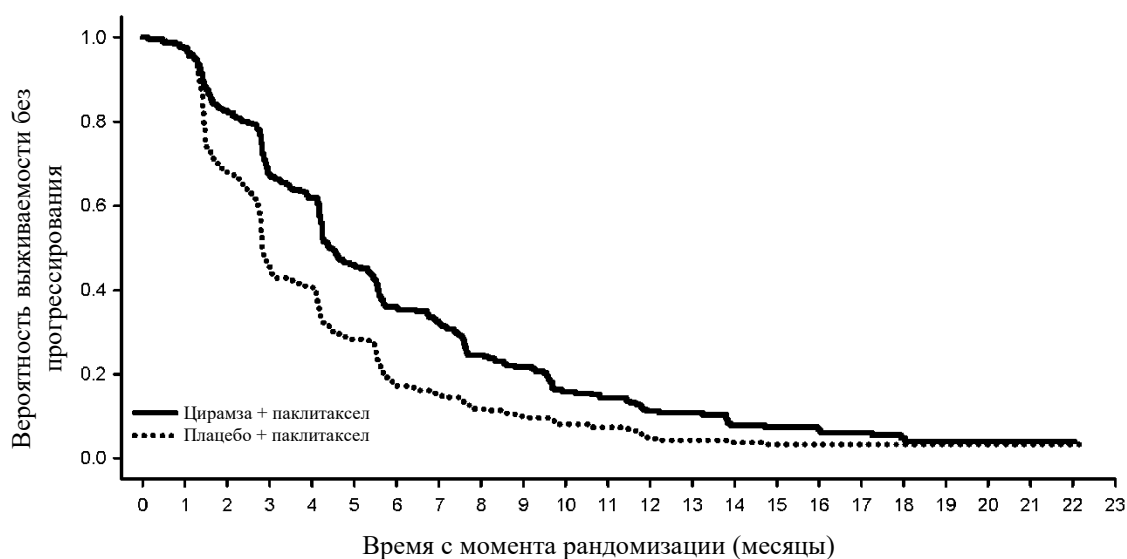
Рисунок 1. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом по сравнению с плацебо в комбинации с паклитакселом в исследовании RAINBOW



Количество пациентов в группе риска

Цирамза + паклитаксел	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Плацебо + паклитаксел	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

Рисунок 2. Кривые выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с паклитакселом по сравнению с плацебо в комбинации с паклитакселом в исследовании RAINBOW



Количество пациентов в группе риска

Цирмза + паклитаксел	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Плацебо + паклитаксел	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

REGARD

REGARD, международное рандомизированное двойное слепое исследование препарата Цирамза в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) по сравнению с плацебо в сочетании с НПТ, было проведено с участием 355 пациентов с локально рецидивирующим неоперабельным или метастатическим раком желудка (включая аденокарциному ПЖП) после химиотерапии препаратами на основе платины или фторпиримидинов. Первичным оцениваемым показателем была ОВ, вторичные оцениваемым показателем - ВБП. У пациентов должно было наблюдаться прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 4 месяцев после применения последней дозы терапии первой линии по поводу метастатического заболевания, или во время адъювантного лечения, или в течение 6 месяцев после применения последней дозы адъювантной терапии, а также показатель ECOG PS 0-1 (общее состояние по шкале Восточной объединённой онкологической группы США). Для включения в исследование показатель общего билирубина у пациентов должен быть $\leq 1,5$ мг/дл, АСТ и АЛТ ≤ 3 ВГН или ≤ 5 ВГН при наличии метастазов в печени.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения внутривенных инфузий препарата Цирамза 8 мг/кг (n=238) или плацебо (n=117) каждые 2 недели. Рандомизация была стратифицирована по снижению массы тела в течение предшествующих 3 месяцев ($\geq 10\%$ против $<10\%$), географическому региону и местоположению первичной опухоли (желудок или ПЖП). Исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания были сбалансированы. Показатель ECOG PS составил 1 у 72% пациентов. В исследование REGARD не были включены пациенты с циррозом печени классов В или С по классификации Чайлда-Пью. 11% пациентов, получавших препарат Цирамза, и 6% пациентов, получавших плацебо, прекратили терапию в связи с возникновением нежелательных явлений. Общая выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (отношение рисков [ОР]

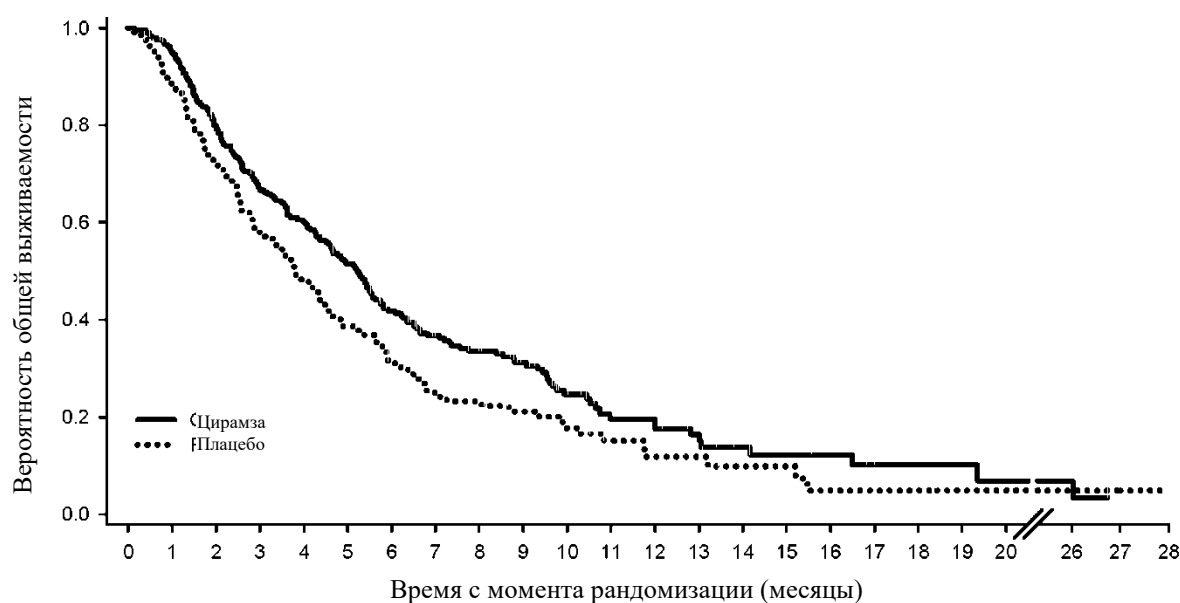
0,776; 95% ДИ: 0,603–0,998; $p=0,0473$), что соответствует снижению риска летального исхода на 22% и увеличению медианы выживаемости до 5,2 месяца для препарата Цирамза по сравнению с 3,8 месяцами для плацебо. Выживаемость без прогрессирования была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (ОР 0,483; 95% ДИ: 0,376–0,620; $p<0,0001$), что соответствует относительному снижению риска прогрессирования или летального исхода на 52% и увеличению медианы ВБП до 2,1 месяца для препарата Цирамза по сравнению с 1,3 месяца для плацебо. Результаты оценки эффективности приведены в таблице 10.

Таблица 10. Краткий обзор данных об эффективности – популяция в соответствии с назначенным лечением

	Цирамза N =238	Плацебо N =117
Общая выживаемость, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,776 (0,603; 0,998)	
Стратифицированное логранговое значение p	0,0473	
Выживаемость без прогрессирования, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,483 (0,376; 0,620)	
Стратифицированное логранговое значение p	< 0,0001	
12-недельный показатель ВБП, % (95% ДИ)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Сокращения: ДИ = доверительный интервал

Рисунок 3. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для препарата Цирамза по сравнению с плацебо в исследовании REGARD



Количество пациентов в группе риска									
Цирамза	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Плацебо	117	66	34	20	7	4	2	1	0

На основании ограниченных данных пациентов в исследовании REGARD с HER2-положительной аденокарциномой желудка или ПЖП и пациентов, ранее получавших трастузумаб (в исследовании RAINBOW), считается маловероятным, что препарат Цирамза оказывает вредное воздействие или не оказывает эффекта у пациентов с HER2-положительным раком желудка. Апостериорный нестратифицированный анализ подгрупп пациентов в исследовании RAINBOW, ранее получавших трастузумаб (n = 39), показал улучшение общей выживаемости у таких пациентов (ОР 0,679, 95% ДИ 0,327, 1,419) и продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,399, 95% ДИ 0,194, 0,822).

Колоректальный рак

RAISE

RAISE, международное рандомизированное двойное слепое исследование препарата Цирамза в комбинации с препаратами схемы FOLFIRI по сравнению с плацебо в комбинации с препаратами схемы FOLFIRI у пациентов с мКРР, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после проведения терапии первой линии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидинами. Пациенты должны были иметь показатель ECOG PS 0 или 1 с прогрессированием заболевания в течение 6 месяцев после применения последней дозы терапии первой линии. Пациенты должны были иметь удовлетворительную функцию печени, почек и коагуляции. Пациенты с неконтролируемыми наследственными или приобретенными тромботическими нарушениями или кровотечениями в анамнезе, с недавним тяжелым кровотечением (степени ≥ 3) или с эпизодом артериального тромботического явления в течение 12 месяцев до рандомизации были исключены из исследования. Пациентов также исключали из исследования при развитии артериального тромботического явления, гипертензии 4 степени, протеинурии 3 степени, кровотечения 3-4 степени или перфорации кишечника во время проведения терапии первой линии бевацизумабом.

В общей сложности 1072 пациента были рандомизированы (1:1) для получения препарата Цирамза (n=536) в дозе 8 мг/кг или плацебо (n=536) в комбинации с FOLFIRI. Все лекарственные препараты вводили внутривенно. Схема FOLFIRI заключалась в следующем: иринотекан 180 мг/м² в течение 90 минут и фолиниевая кислота 400 мг/м² одновременно в течение 120 минут с последующим болюсным введением 5-фторурацила (5-ФУ) 400 мг/м² в течение 2–4 минут, затем 5-ФУ 2400 мг/м² в виде непрерывной инфузии в течение 46–48 часов. Циклы лечения в обеих группах повторяли каждые 2 недели. Пациентам, прекратившим применение одного или нескольких компонентов лечения в связи с развитием нежелательного явления, разрешалось продолжать терапию другим компонентом (компонентами) лечения до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной целью являлась ОВ, вторичные оцениваемые показатели включали ВБП, частоту объективного ответа (ЧОО) и качество жизни (КЖ) с использованием опросника QLQ-C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). Рандомизация была стратифицирована по географическому региону, статусу опухоли KRAS (мутантный или дикий тип) и времени до прогрессирования заболевания после начала терапии первой линии (<6 месяцев против ≥ 6 месяцев).

Демографические и исходные характеристики популяции ИТТ были сопоставимыми в группах лечения. Средний возраст составил 62 года, 40% пациентов были старше 65 лет; 57% пациентов были мужчинами; 76% были представителями европеоидной расы и 20% монголоидной расы; 49% имели показатель ECOG PS 0; у 49% пациентов наблюдались опухоли с мутацией KRAS; у 24% пациентов время до прогрессирования заболевания составляло <6 месяцев после начала терапии первой линии. Системную противоопухолевую терапию после прекращения лечения назначили 54% пациентов

группы препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI и 56% пациентов группы плацебо в сочетании с FOLFIRI.

Общая выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с FOLFIRI, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с FOLFIRI (ОР 0,844; 95% ДИ: 0,730–0,976; $p=0,0219$). Медиана общей выживаемости была выше на 1,6 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI: 13,3 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI и 11,7 месяца в группе плацебо в комбинации с FOLFIRI. Выживаемость без прогрессирования была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с FOLFIRI, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с FOLFIRI (ОР 0,793; 95% ДИ: 0,697–0,903; $p=0,0005$). Медиана ВБП была выше на 1,2 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI: 5,7 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI и 4,5 месяца в группе плацебо в комбинации с FOLFIRI. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 11 и на рисунках 4 и 5.

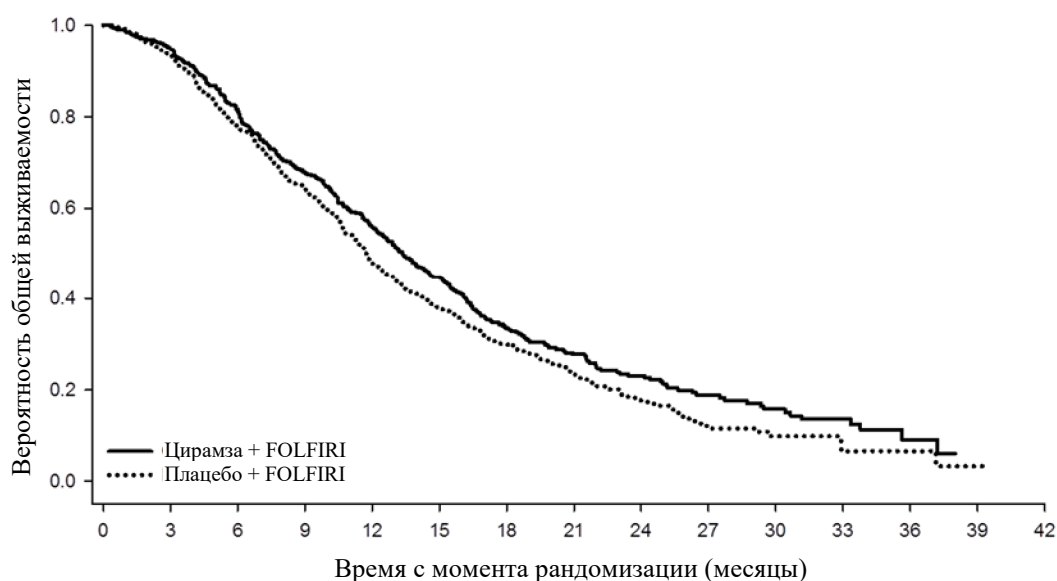
Был проведен предварительно установленный анализ ОВ и ВБП по факторам стратификации. ОР ОВ составило 0,82 (95% ДИ: 0,67–1,0) у пациентов с опухолью с диким типом KRAS и 0,89 (95% ДИ: 0,73–1,09) у пациентов с опухолью с мутацией в KRAS. У пациентов с временем до прогрессирования заболевания ≥ 6 месяцев после начала терапии первой линии ОР ОВ составило 0,86 (95% ДИ: 0,73–1,01) и 0,86 (95% ДИ: 0,64–1,13) у пациентов с временем до прогрессирования заболевания < 6 месяцев после начала терапии первой линии. Все предварительно запланированные анализы подгрупп как для ВБП, так и для ОВ показали преимущество препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI по сравнению с плацебо в комбинации с FOLFIRI вне зависимости от возраста (< 65 и ≥ 65 лет), пола, расовой принадлежности, показателя PS ECOG (0 или ≥ 1), количества пораженных органов, метастазов в печени, локализации первичной опухоли (толстая кишка или прямая кишка), уровня раковоэмбрионального антигена (< 200 мкг/л, ≥ 200 мкг/л). В 32 из 33 предварительно запланированных анализов подгрупп по общей выживаемости ОР составило $< 1,0$. В одну подгруппу с ОР > 1 входили пациенты с прогрессированием заболевания в течение 3 месяцев от начала 1 линии терапии бевацизумабом (ОР 1,02 [95% ДИ: 0,68–1,55]). Эта подгруппа, в которой заболевание можно рассматривать как агрессивное, относительно резистентное к лечению в первой линии. В обеих группах лечения у пациентов, у которых наблюдалась нейтропения, среднее значение ОВ было выше по сравнению с пациентами без нейтропении. Медиана ОВ у пациентов с нейтропенией любой степени была выше в группе рамуцирумаба (16,1 месяца), по сравнению с группой плацебо (12,6 месяца). Медиана ОВ у пациентов, у которых не отмечалось нейтропении, составила 10,7 месяца в обеих группах.

Таблица 11. Краткий обзор данных об эффективности – популяция в соответствии с назначенным лечением

	Цирамза в комбинации с FOLFIRI N = 536	Плацебо в комбинации с FOLFIRI N = 536
Общая выживаемость, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,84 (0,73; 0,98)	
Стратифицированное логранговое значение р	0,022	
Выживаемость без прогрессирования, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,79 (0,70; 0,90)	
Стратифицированное логранговое значение р	< 0,001	

Сокращения: ДИ = доверительный интервал

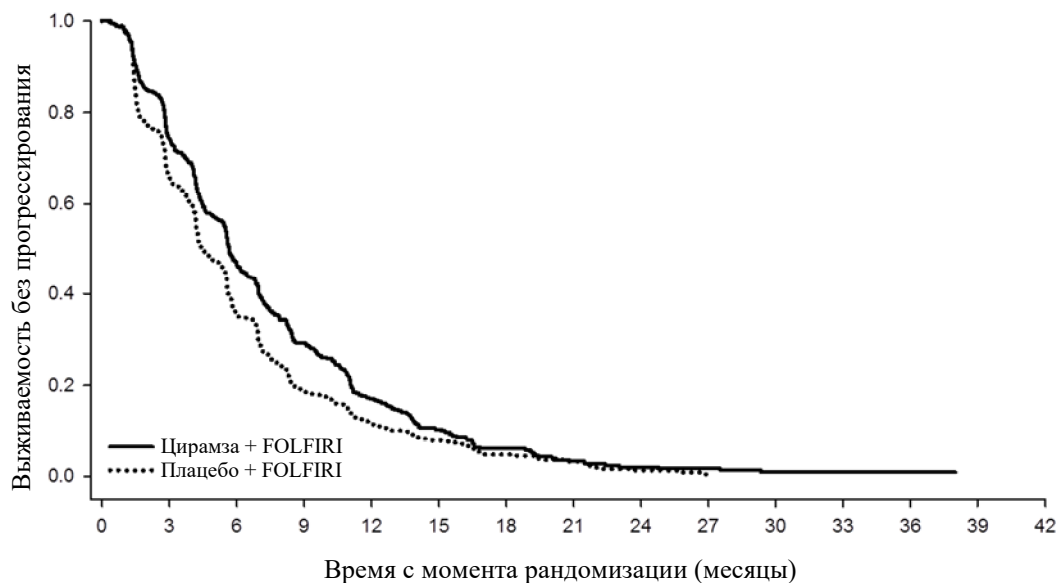
Рисунок 4. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI по сравнению с плацебо в комбинации с FOLFIRI в исследовании RAISE



Количество пациентов в группе риска

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

Рисунок 5. Кривые выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с FOLFIRI по сравнению с плацебо в комбинации с FOLFIRI в исследовании RAISE



Количество пациентов в группе риска

Цирамза	+	536	381	234	142	77	38	20	11	6	5	2	1	1	0	0
FOLFIRI																
Плацебо	+	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0
FOLFIRI																

ЧОО была сопоставимой для обеих групп лечения (13,4% в группе рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI против 12,5% в группе плацебо в комбинации с FOLFIRI). Показатель контроля заболевания (полный ответ плюс частичный ответ плюс стабилизация заболевания) был численно выше в группе рамуцирумаб в комбинации с FOLFIRI по сравнению с группой плацебо в комбинации с FOLFIRI (74,1% против 68,8% соответственно). Что касается оценки EORTC QLQ-C30, пациенты в группе лечения рамуцирумабом в комбинации с FOLFIRI сообщили о временном снижении КЖ по сравнению с пациентами в группе плацебо в комбинации с FOLFIRI по большинству шкал. После первого месяца лечения сообщалось о небольших различиях между группами.

HMPJ

RELAY

RELAY представляло собой международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы 3 по изучению препарата Цирамза в комбинации с эрлотинибом по сравнению с плацебо в комбинации с эрлотинибом, в котором были рандомизированы (1:1) 449 ранее не получавших лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (HMPJ), с делецией в экзоне 19 или активирующими мутациями в экзоне 21 (L858R) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при включении в исследование. Отвечающие требованиям пациенты имели показатель ECOG PS 0 или 1. Пациенты с метастазами в ЦНС или известными мутациями T790M EGFR на исходном уровне были исключены из исследования. Из исследования также были исключены пациенты с высоким риском кровотечений, сердечно-сосудистых нарушений, в том числе те, у которых наблюдались артериальные тромботические явления в течение 6 месяцев после включения.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группами. 77% пациентов были представителями монголоидной расы и 22% — представителями

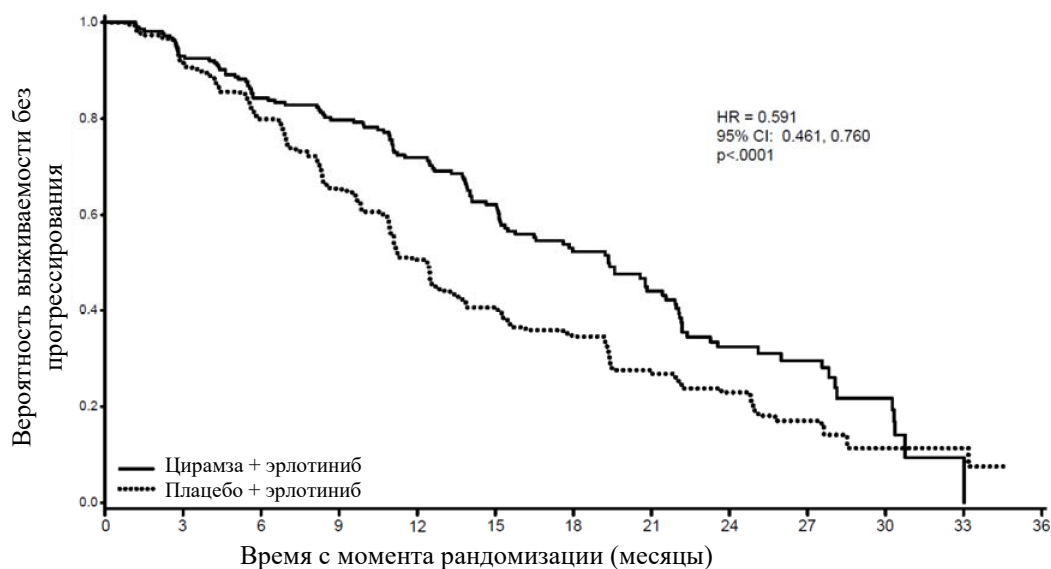
европеоидной расы. У пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с эрлотинибом, наблюдалось статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с эрлотинибом (таблица 12). Схожие результаты наблюдались во всех подгруппах, вне зависимости от наличия делеции в экзоне 19 и замены в экзоне 21 (L858R), возраста, расовой принадлежности (европеоидная раса, ОР: 0,618, монголоидная раса ОР: 0,638), статуса курения (курящие и никогда не курившие пациенты). Данные по общей выживаемости были незрелыми на момент окончательного анализа ВБП (готовность 17,6%). Результаты оценки эффективности в исследовании RELAY представлены в таблице 12 и на рисунке 6.

Таблица 12. Краткий обзор данных об эффективности в исследовании RELAY – популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT)

	Цирамза в комбинации с эрлотинибом N = 224	Плацебо в комбинации с эрлотинибом N = 225
Выживаемость без прогрессирования		
Количество (%) событий	122 (54,5)	158 (70,2)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,591 (0,461; 0,760)	
Стратифицированное логранговое значение p	<0,0001	
Частота объективного ответа (полный ответ + частичный ответ)		
Процентный показатель (95% ДИ)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
ПО, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
ЧО, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Продолжительность ответа	N = 171	N = 168
Количество (%) событий	101 (59,1)	128 (76,2)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,619 (0,477; 0,805)	
Нестратифицированное логранговое р-значение	0,0003	

Сокращения: ДИ = доверительный интервал, NR = не достигнуто, ПО = полный ответ, ЧО = частичный ответ. Конечные оцениваемые показатели были защищены от альфа-ошибки.

Рисунок 6. Кривые выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с эрлотинибом по сравнению с плацебо в комбинации с эрлотинибом в исследовании RELAY



Количество пациентов в группе риска

Цирамза	+	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
эрлотиниб														
Плацебо	+	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0
эрлотиниб														

Исследование не обладало достаточной мощностью для финальной оценки ОВ, однако анализ ОВ был выполнен для 297 событий (зрелость 66,1%). Стратифицированное отношение рисков для ОВ составило 0,98 [95% ДИ 0,78–1,24, $p=0,864$] с медианой ОВ 51,1% [95% ДИ 44,85–57,26] для препарата Цирамза в комбинации с эрлотинибом в сравнении с 46,0 месяца [95% ДИ 43,56–53,03] плацебо в комбинации с эрлотинибом.

REVEL

REVEL, рандомизированное двойное слепое исследование препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом по сравнению с плацебо в комбинации с доцетакселом, было проведено с участием 1253 пациентов с местно-распространенным или метастатическим плоскоклеточным или неплоскоклеточным НМРЛ с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения одной терапии на основе платины. Первичной конечной точкой была ОВ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом ($n=628$) или плацебо в комбинации с доцетакселом ($n=625$). Рандомизация была стратифицирована по географическому региону, полу, предшествующей терапии в поддерживающем режиме и показателю ECOG PS. Препарат Цирамза в дозе 10 мг/кг или плацебо и доцетаксел в дозе 75 мг/м² вводили в виде внутривенных инфузий в первый день 21-дневного цикла. В центрах Восточной Азии вводили сниженную дозу доцетаксела – 60 мг/м² каждые 21 день. Пациенты с недавним серьезным легочным, желудочно-кишечным или послеоперационным кровотечением, признаками кровоизлияния в ЦНС, инвазией опухолью основных дыхательных путей или кровеносных сосудов, внутриопухолевым распадом, а также значительными кровотечениями или неконтролируемыми тромботическими нарушениями в анамнезе были исключены из исследования. Кроме того, были исключены пациенты, получавшие терапию антикоагулянтами по любой схеме и/или длительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами или другими антиагрегантными средствами, а также пациенты с клинически нестабильными метастазами в головной мозг/ЦНС при отсутствии лечения.

Допускалось применение аспирина в дозах до 325 мг/сут. (см. раздел 4.4). В исследование было включено ограниченное число пациентов не европеоидной расы, особенно представителей негроидной расы (2,6%). Поэтому опыт применения комбинации рамуцирумаба и доцетаксела у пациентов с распространенным НМРЛ, а также у пациентов с почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением является ограниченным.

Исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания в целом были сбалансированы между группами: средний возраст составлял 62 года; 67% пациентов были мужчинами; 82% были представителями европеоидной расы, 13% представителями монголоидной расы; показатель ECOG PS составил 0 у 32% пациентов, 1 у 67% пациентов; у 73% пациентов была неплоскоклеточный гистологический подтип, у 26% — плоскоклеточный гистологический подтип. Наиболее часто предшествующая терапия включала пеметрексед (38%), гемцитабин (25%), таксаны (24%) и бевацизумаб (14%); 22% пациентов ранее получали поддерживающую терапию. Средняя продолжительность терапии доцетакселом составила 14,1 недели для группы рамуцирумаба в комбинации с доцетакселом (в среднем получено 4,0 инфузий) и 12,0 недель для группы плацебо в комбинации с доцетакселом (в среднем получено 4,0 инфузий).

ОВ была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с доцетакселом, по сравнению с пациентами группы плацебо в комбинации с доцетакселом (ОР 0,857; 95% ДИ: 0,751–0,979; $p=0,024$). Медиана выживаемости была выше на 1,4 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом: 10,5 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом и 9,1 месяца в группе плацебо в комбинации с доцетакселом. ВБП была статистически значимо выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с доцетакселом, по сравнению с пациентами группы плацебо в комбинации с доцетакселом (ОР 0,762; 95% ДИ: 0,677–0,859; $p<0,001$). Медиана ВБП была выше на 1,5 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом: 4,5 месяца в группе препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом и 3 месяца в группе плацебо в комбинации с доцетакселом. ЧОО была значительно выше у пациентов, получавших препарат Цирамза в комбинации с доцетакселом, по сравнению с пациентами группы плацебо в комбинации с доцетакселом (22,9% против 13,6%, $p<0,001$). Первичный анализ КЖ показал сопоставимое время до ухудшения для всех показателей по шкале оценки симптомов рака легкого (LCSS) между группами лечения.

Устойчивое увеличение ВБП и ОВ (в группе рамуцирумаба в комбинации с доцетакселом по сравнению с группой плацебо в комбинации с доцетакселом) наблюдалось в важных подгруппах. Результаты анализа ОВ в подгруппах включали следующее: неплоскоклеточный НМРЛ (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,71–0,97; медиана ОВ [мОВ]: 11,1 против 9,7 месяца) и плоскоклеточный НМРЛ (ОР 0,88; 95% ДИ: от 0,69–1,13; мОВ: 9,5 против 8,2 месяца); пациенты, ранее получавшие поддерживающую терапию (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,51–0,93; мОВ: 14,4 против 10,4 месяца); время с момента начала предшествующей терапии <9 месяцев (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,64–0,88; мОВ: 9,3 против 7,0 месяца); пациенты <65 лет (ОР 0,74, 95% ДИ: 0,62–0,87; мОВ: 11,3 против 8,9 месяца). Отмечалась тенденция к снижению эффективности с увеличением возраста пациентов, в группе терапии рамуцирумабом в комбинации с доцетакселом для лечения НМРЛ поздних стадий с прогрессированием заболевания после проведения платино-содержащей химиотерапии (см. раздел 5.1). Различий в эффективности не наблюдалось в подгруппе пациентов ≥ 65 лет (ОВ: ОР 1,10; 95% ДИ 0,89–1,36; медиана ОВ 9,2 против 9,3 месяца, см. раздел 4.4), у пациентов, ранее получавших таксаны (ОР 0,81; 95% ДИ 0,62–1,07; медиана ОВ 10,8 против 10,4 месяца), и у пациентов с временем начала

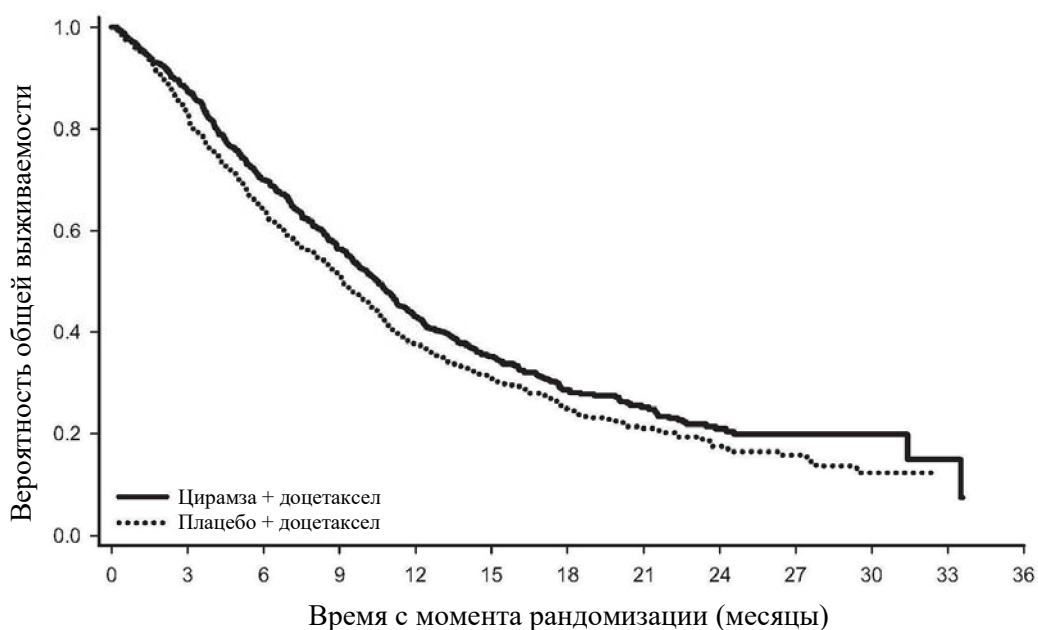
предшествующей терапии ≥ 9 месяцев (ОР 0,95; 95% ДИ 0,75–1,2; медиана ОВ 13,7 против 13,3 месяца). Результаты оценки эффективности приведены в таблице 13.

Таблица 13. Краткий обзор данных об эффективности – популяция в соответствии с назначенным лечением

	Цирамза в комбинации с доцетакселом N = 628	Плацебо в комбинации с доцетакселом N = 625
Общая выживаемость, месяцы		
Медиана, месяцы (95% ДИ)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,857 (0,751; 0,979)	
Стратифицированное логранговое значение p	0,024	
Выживаемость без прогрессирования, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,762 (0,677; 0,859)	
Стратифицированное логранговое значение p	<0,001	
Частота объективного ответа (ПО + ЧО)		
Процентный показатель (95% ДИ)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Стратифицированное p-значение СМН	<0.001	

Сокращения: ДИ = доверительный интервал, ПО = полный ответ, ЧО = частичный ответ, СМН = критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

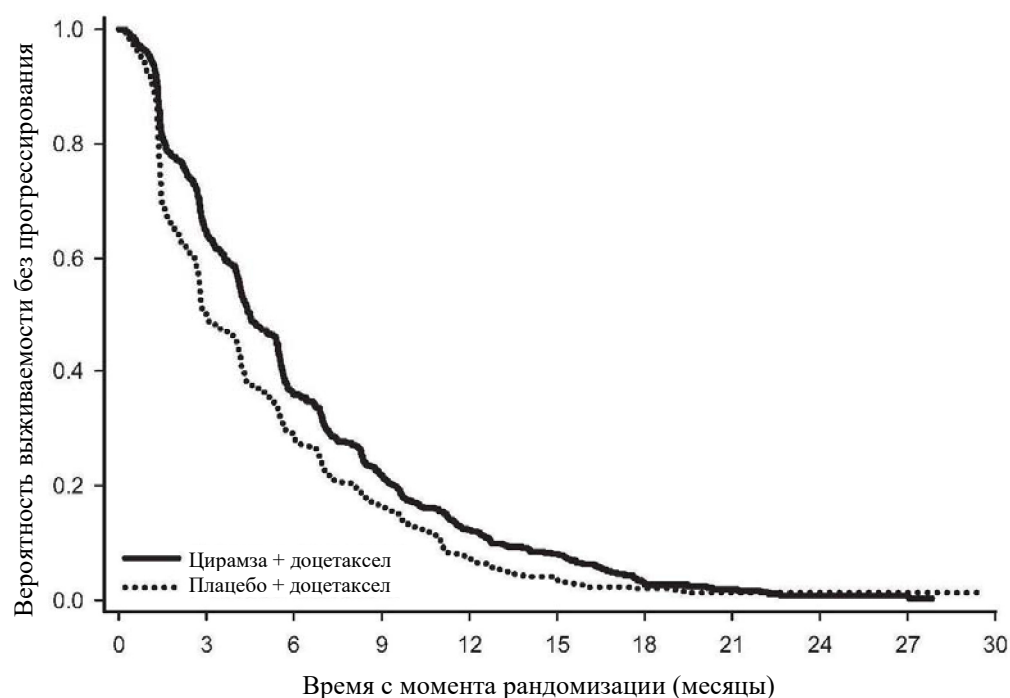
Рисунок 7. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом по сравнению с плацебо в комбинации с доцетакселом в исследовании REVEL



Количество пациентов в группе риска

Цирамза	+	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
доцетаксел														
Плацебо	+	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0
доцетаксел														

Рисунок 8. Кривые выживаемости без прогрессирования Каплана-Мейера для препарата Цирамза в комбинации с доцетакселом по сравнению с плацебо в комбинации с доцетакселом в исследовании REVEL



Количество пациентов в группе риска

Цирамза	+	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
доцетаксел												
Плацебо	+	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0
доцетаксел												

Гепатоцеллюлярная карцинома

REACH-2

REACH-2 -международное рандомизированное двойное слепое исследование препарата Цирамза в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) по сравнению с плацебо в сочетании с НПТ с участием 292 рандомизированных (2:1) пациентов с ГЦК, у которых на момент включения в исследование уровень АФП в сыворотке составил ≥ 400 нг/мл. У пациентов, включенных в исследование, отмечалось прогрессирование заболевания во время или после проведения предшествующей терапии сорафенибом, или они имели непереносимость сорафениба. Соответствующие критериям пациенты имели класс А по классификации Чайлд-Пью (оценка <7), клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин и показатель ECOG PS 0 или 1. Кроме того, у пациентов была стадия В согласно Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC), которая больше не поддавалась локорегионарной терапии, или стадия С согласно BCLC. Из исследования были исключены пациенты с метастазами в головной мозг, лептоменингеальным заболеванием, неконтролируемой компрессией спинного мозга, печеночной энцефалопатией в анамнезе или в настоящее время или клинически значимым асцитом, тяжелым кровотечением из варикозно расширенных вен в течение 3 месяцев до лечения, а также с варикозно расширенными венами желудка или пищевода с высоким риском кровотечения. Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Порог повышенного уровня АФП для участия в исследовании REACH-2 был определен на основе результатов выживаемости в предварительно определенной подгруппе, поискового анализа в ранее завершенном клиническом исследовании фазы 3 REACH, с

участием 565 пациентов с ГЦК, рандомизированных (1:1) в группу препарата Цирамза в сочетании с НПТ или плацебо в сочетании с НПТ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после предшествующей терапии сорафенибом.

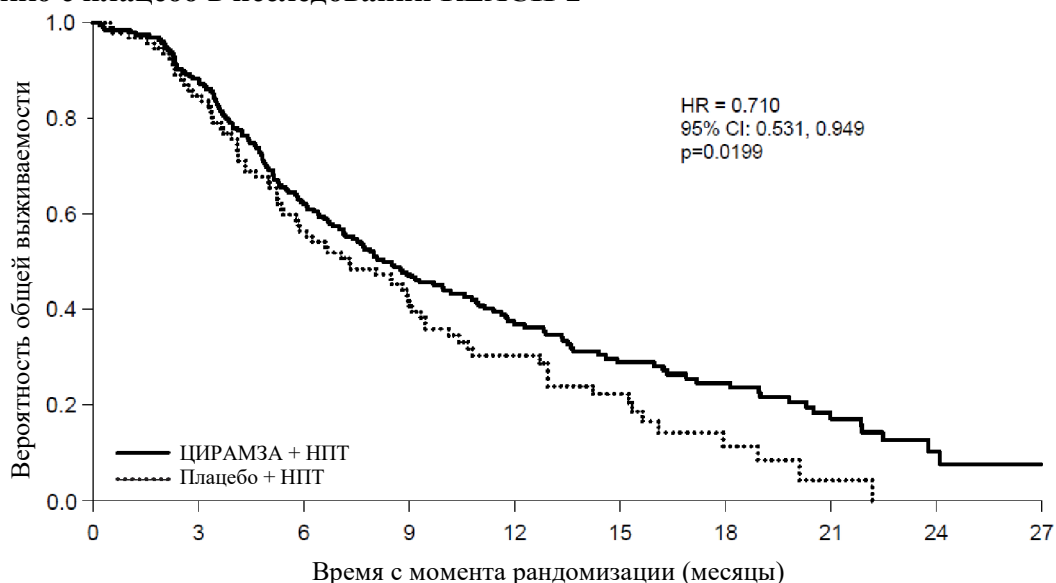
В исследовании REACH-2 исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания в целом были сбалансированы между группами, за исключением АФП, который был ниже в группе плацебо. У пациентов, получавших препарат Цирамза, наблюдалось статистически значимое увеличение ОВ по сравнению с плацебо (таблица 14). Основной результат с точки зрения эффективности в исследовании REACH-2 был подтвержден статистически значимым увеличением выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших препарат Цирамза, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Относительный эффект лечения (по оценке на основе ОР) препарата Цирамза по сравнению с плацебо в целом был одинаковым в разных подгруппах, включая возраст, расовую принадлежность, этиологию заболевания и причину прекращения применения сорафениба (прогрессирование заболевания или непереносимость). В исследовании REACH-2 наблюдалась соответствующая связь между воздействием и эффективностью рамуцирумаба (см. раздел 5.2). Результаты оценки эффективности в исследовании REACH-2 представлены в таблице 14 и на рисунке 9.

Таблица 14. Краткий обзор данных об эффективности в исследовании REACH-2 – популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT)

	Цирамза N = 197	Плацебо N = 95
Общая выживаемость, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,710 (0,531; 0,949)	
Стратифицированное логранговое значение p	0,0199	
Выживаемость без прогрессирования, месяцы		
Медиана (95% ДИ)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,452 (0,339; 0,603)	
Стратифицированное логранговое значение p	<0,0001	
Частота объективного ответа (ПО + ЧО)		
ЧОО, % (95% ДИ)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-значение	0,1697	

Сокращения: ДИ = доверительный интервал, ПО = полный ответ, ЧОО = частота объективного ответа, ЧО = частичный ответ.

Рисунок 9. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для препарата Цирамза по сравнению с плацебо в исследовании REACH-2



Количество пациентов в группе риска:

ЦИРАМЗА + НПТ	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Плацебо + НПТ	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

Пациенты с общим состоянием (PS) по шкале Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) ≥ 2

Пациенты с показателем ≥ 2 по шкале ECOG были исключены из базовых исследований по всем показаниям, поэтому безопасность и эффективность препарата Цирамза в этой популяции пациентов неизвестна.

Иммуногенность

У пациентов двух исследований фазы 3, RAINBOW и REGARD, в разных временных точках определяли антитела к лекарственному препарату. Были проанализированы образцы 956 пациентов: 527 пациентов, получавших рамуцирумаб, и 429 пациентов, получавших контрольный препарат. У 11 (2,2%) пациентов, получавших рамуцирумаб, и 2 (0,5%) пациентов контрольной группы развились антитела к лекарственному препарату. Ни у одного из пациентов с антителами к лекарственному препарату не наблюдалось инфузионных реакций. Ни у одного пациента не было выявлено нейтрализующих антител к рамуцирумабу. Данных для оценки влияния антител к лекарственному препарату на эффективность или безопасность рамуцирумаба недостаточно.

Дети

Безопасность и фармакокинетика рамуцирумаба, применяемого в качестве монотерапии, были оценены в открытом многоцентровом исследовании I4T-MC-JVDA 1 фазы у детей и подростков в возрасте от 1 до 21 года для определения рекомендуемой дозировки для исследования 2-й фазы (RP2D). Исследование состояло из 2 частей: в части А рамуцирумаб вводили в дозе 8 мг/кг или 12 мг/кг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели 23 пациентам с рецидивирующими или рефрактерными опухолями, не затрагивающими ЦНС. Максимально переносимая доза не была достигнута. Было определено, что рекомендуемая дозировка для исследования 2 фазы составляет 12 мг/кг при введении каждые 2 недели. В части В рамуцирумаб вводился в рекомендуемой дозировке для исследования 2 фазы пациентам с рецидивирующими или рефрактерными

опухолями ЦНС для оценки переносимости в этой популяции. Ответ опухоли не наблюдался ни в части А, ни в части В.

Эффективность и безопасность рамуцирумаба в комбинации с гемцитабином и доцетакселом по сравнению с гемцитабином и доцетакселом по отдельности оценивались в ходе рандомизированного многоцентрового глобального исследования 2 фазы J1S-MC-JV02 (JV02), в котором приняли участие 23 пациента в возрасте от 36 месяцев до 29 лет с рецидивирующей или прогрессирующей синовиальной саркомой (СС). Случайное распределение (2:1) было стратифицировано по стадиям рецидива (метастатическое заболевание в сравнении с местнораспространённым). Исследование было прекращено без формальной оценки ВБП (первичной конечной точки), поскольку при промежуточном анализе не был достигнут порог остановки по бесполезности JV02 - установленный 60% уровень достоверности в превосходстве лечения (показатель ВБП менее 1 для SS). В экспериментальной группе наблюдался один частичный ответ и ни одного полного ответа. Никаких реакций, полных или частичных, в контрольной группе не наблюдалось.

5.2 Фармакокинетические свойства

При проведении монотерапии рамуцирумабом в дозе 8 мг/кг каждые 2 недели средние геометрические значения C_{min} рамуцирумаба в сыворотке крови пациентов с поздними стадиями рака желудка составляли 49,5 мкг/мл (диапазон: 6,3–228 мкг/мл) и 74,4 мкг/мл (диапазон: 13,8–234 мкг/мл) перед введением четвертой и седьмой доз соответственно. Средние геометрические значения C_{min} рамуцирумаба в сыворотке крови пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой составляли 23,5 мкг/мл (диапазон: 2,9–76,5 мкг/мл), 44,1 мкг/мл (диапазон: 4,2–137 мкг/мл) и 60,2 мкг/мл (диапазон: 18,3–123 мкг/мл) перед введением второй, четвертой и седьмой доз соответственно.

При проведении комбинированной терапии рамуцирумабом в дозе 8 мг/кг с режимом FOLFIRI каждые 2 недели средние геометрические значения C_{min} рамуцирумаба в сыворотке крови пациентов с мКРР составляли 46,3 мкг/мл (диапазон: 7,7–119 мкг/мл) и 65,1 мкг/мл (диапазон: 14,5–205 мкг/мл) перед введением третьей и пятой доз соответственно.

При проведении комбинированной терапии рамуцирумабом в дозе 10 мг/кг с доцетакселом каждые 3 недели средние геометрические значения C_{min} рамуцирумаба в сыворотке крови пациентов с НМРЛ составляли 28,3 мкг/мл (диапазон: 2,5–108 мкг/мл) и 38,4 мкг/мл (диапазон: 3,1–128 мкг/мл) перед введением третьей и пятой доз соответственно.

При проведении комбинированной терапии рамуцирумабом в дозе 10 мг/кг с эрлотинибом каждые 2 недели средние геометрические значения C_{min} рамуцирумаба в сыворотке крови пациентов с НМРЛ составляли 68,5 мкг/мл (диапазон: 20,3–142 мкг/мл) и 85,7 мкг/мл (диапазон: 36,0–197 мкг/мл) перед введением четвертой и седьмой доз соответственно.

Абсорбция

Препарат Цирамза предназначен только для внутривенного введения. Исследований с другими способами введения не проводилось.

Распределение

На основе популяционного фармакокинетического анализа средний (коэффициент вариации, %, [КВ, %]) объем распределения рамуцирумаба в равновесном состоянии составляет 5,4 л (15%).

Биотрансформация

Метаболизм рамуцирумаба не исследован. Антитела в основном выводятся в процессе катаболизма.

Элиминация

На основе популяционного фармакокинетического подхода средний (КВ, %) клиренс рамуцирумаба составляет 0,015 л/ч (30%), а средний период полувыведения – 14 дней (20%).

Временная и дозовая зависимость

Четкого отклонения от пропорциональности дозы при исследовании фармакокинетики рамуцирумаба в дозах от 6 мг/кг до 20 мг/кг не обнаружено. При введении рамуцирумаба каждые 2 недели наблюдался коэффициент накопления, равный 1,5. При использовании популяционного фармакокинетического моделирования равновесное состояние достигалось после введения шестой дозы.

Лица пожилого возраста

При использовании популяционного фармакокинетического моделирования отсутствовали отличия между экспозицией рамуцирумаба у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов в возрасте до 65 лет.

Почечная недостаточность

Исследования по оценке влияния почечной недостаточности на фармакокинетику рамуцирумаба не проводились. При использовании популяционного фармакокинетического моделирования экспозиция рамуцирумаба была сопоставимой у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин и < 90 мл/мин), умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин и < 60 мл/мин), тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 15 мл/мин до 29 мл/мин) и у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Исследования по оценке влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику рамуцирумаба не проводились. При использовании популяционного фармакокинетического моделирования экспозиция рамуцирумаба у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин $> 1,0$ - $1,5$ ВГН (верхней границы нормы) при любой активности АСТ или общий билирубин $\leq 1,0$ ВГН и АСТ $>$ ВГН) и умеренной степенью печеночной недостаточности (общий билирубин

$> 1,5$ - $3,0$ ВГН при любой активности АСТ) была примерно такой же, как и у пациентов с нормальной функцией печени (общий билирубин и АСТ $\leq$ ВГН). Исследования рамуцирумаба при участии пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не проводились (общий билирубин $> 3,0$ ВГН при любой активности АСТ).

Дети

Экспозиция рамуцирумаба у детей и молодых взрослых пациентов (в возрасте от 12 месяцев до 21 года) с рефрактерными солидными опухолями, включая опухоли ЦНС, после однократного или многократного приема в дозе 8 мг/кг или 12 мг/кг была аналогична экспозиции у взрослых пациентов. Кроме того, экспозиция рамуцирумаба

после приема дозы 12 мг/кг была одинаковой в возрастном диапазоне от 12 месяцев до 21 года.

Другие группы пациентов

При использовании популяционного фармакокинетического моделирования было показано, что возраст, пол, расовая принадлежность, уровень альбумина не оказывают влияния на фармакокинетику рамуцирумаба. Влияние этих и других исследованных факторов на распределение рамуцирумаба составило <20%. Масса тела считается значимой ковариатой фармакокинетики рамуцирумаба, что подтверждает дозировку, основанную на массе тела.

Взаимосвязь между экспозицией и ответом

Эффективность

Анализ взаимосвязи между экспозицией и ответом показал, что эффективность коррелировала с экспозицией рамуцирумаба в ходе базовых исследований. Эффективность в отношении показателя ОВ, была связана с увеличением диапазона воздействия рамуцирумаба, от дозы 8 мг/кг каждые 2 недели до дозы 10 мг/кг каждые 3 недели. Эффективность в отношении ВБП также было связано с увеличением экспозиции рамуцирумаба при распространенном раке желудка, НМРЛ с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии на основе препаратов платины и МКРР.

В исследовании REACH-2 по показанию ГЦК наблюдалась соответствующая связь между экспозицией и эффективностью рамуцирумаба, которая показала, что только у пациентов с экспозицией выше медианы отмечалось улучшение ОВ по сравнению с плацебо, и эта взаимосвязь между экспозицией и эффективностью сохранялись после попыток корректировки с учетом других прогностических факторов. Влияние лечения на ВБП наблюдалось для всех уровней экспозиции при применении рамуцирумаба в дозе 8 мг/кг каждые 2 недели. Такой связи не наблюдалось в исследовании RELAY по показанию НМРЛ при применении рамуцирумаба в дозе 10 мг/кг в комбинации с эрлотинибом каждые 2 недели.

Безопасность

В исследовании RAINBOW частота развития гипертензии ≥ 3 степени, нейтропении и лейкопении повышалась при более высокой экспозиции рамуцирумаба.

В исследовании RAISE частота нейтропении ≥ 3 степени увеличивалась при более высокой экспозиции рамуцирумаба.

В исследовании RELAY не было выявлено связи между экспозицией и безопасностью для определенных конечных точек безопасности, включая гипертензию ≥ 3 степени, диарею, протеинурию и акнеформный дерматит.

В исследовании REVEL частота развития фебрильной нейтропении ≥ 3 степени и гипертензии повышалась при более высокой экспозиции рамуцирумаба.

Согласно объединенным данным исследований REACH-2 и REACH (пациенты с уровнем альфа-фетопroteина ≥ 400 нг/мл) частота развития артериальной гипертензии ≥ 3 степени увеличивалась при более высокой экспозиции рамуцирумаба.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования на животных для изучения потенциальной канцерогенности или генотоксичности рамуцирумаба не проводились.

Органами-мишенями у яванских макаков, выявленными в исследованиях токсичности при многократном введении, являлись почки (гломерулонефрит), кости (утолщение и патологическое эндохондральное окостенение эпифизарной пластинки роста) и женские репродуктивные органы (снижение массы яичников и матки). В нескольких органах наблюдалась минимальная степень воспаления и/или инфильтрация мононуклеарными клетками.

Исследования репродуктивной токсичности рамуцирумаба не проводились, однако животные модели демонстрируют связь ангиогенеза, VEGF и рецептора VEGF 2 типа с критическими аспектами репродуктивной функции самок, развития эмбриона и плода, а также постнатального развития. Учитывая механизм действия рамуцирумаба, вполне вероятно, что у животных он способен ингибировать ангиогенез и оказывать нежелательное воздействие на фертильность (овуляцию), развитие плаценты, развитие плода и постнатальное развитие.

Однократная доза рамуцирумаба не замедляла процесс заживления ран у обезьян при использовании полнослойной модели разреза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-Гистидин
L-Гистидина моногидрохлорид
Натрия хлорид
Глицин
Полисорбат 80
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Препарат Цирамза нельзя вводить одновременно или смешивать с растворами декстрозы.

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После разведения

Раствор для инфузий препарата Цирамза, приготовленный в соответствии с инструкцией, не содержит противомикробных консервантов.

Химическая и физическая стабильность препарата Цирамза в 0,9% растворе натрия

хлорида для инъекций была подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С или в течение 4 часов при температуре ниже 30 °С. С микробиологической точки зрения лекарственный препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, пользователь несет ответственность за соблюдение сроков и условий хранения до использования, при этом срок хранения приготовленного раствора не должны превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, за исключением случаев, когда разведение проводилось в контролируемых валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать и не встряхивать!

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл (100 мг/10 мл) или 50 мл (500 мг/50 мл) препарата в бесцветном стеклянном флаконе типа I, укупоренном резиновой пробкой из хлорбутила, алюминиевой обкаткой и полипропиленовым колпачком.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Для того, чтобы гарантировать стерильность приготовленного инфузионного раствора, необходимо соблюдение методов асептики.

Каждый флакон предназначен только для однократного применения. Перед разведением необходимо проверить содержимое флакона на наличие механических включений и изменение цвета (концентрат для приготовления раствора для инфузий представляет собой прозрачный или слабо опалесцирующий раствор, бесцветный или слегка желтого цвета, без видимых частиц). В случае обнаружения механических включений или изменения цвета флакон следует утилизировать.

Рассчитывают дозу и объем рамуцирумаба, необходимые для приготовления инфузионного раствора. Флаконы содержат 100 мг или 500 мг рамуцирумаба, что соответствует концентрации раствора 10 мг/мл. В качестве разбавителя используют только 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл).

В случае использования предварительно заполненных контейнеров для внутривенных инфузий

На основании рассчитанного объема рамуцирумаба необходимо удалить соответствующий объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) из предварительно заполненного контейнера для внутривенных инфузий объемом 250 мл. С соблюдением методов асептики вводят рассчитанный объем рамуцирумаба в контейнер для внутривенных инфузий. Общий объем содержимого контейнера должен составлять 250 мл. Осторожно перевернуть контейнер для равномерного перемешивания. Раствор для инфузий не замораживать и не встряхивать. Не разбавлять другими растворами и не

использовать одновременно с другими электролитами или лекарственными препаратами.

В случае использования пустых контейнеров для внутривенных инфузий

С соблюдением методов асептики необходимо ввести рассчитанный объем рамуцирумаба в пустой контейнер для внутривенных инфузий. Добавить в контейнер соответствующее количество раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций, чтобы общий объем составлял 250 мл. Осторожно перевернуть контейнер для равномерного перемешивания. Раствор для инфузий не замораживать и не встряхивать. Не разбавлять другими растворами и не использовать одновременно с другими электролитами или лекарственными препаратами.

Перед введением парентеральные лекарственные препараты следует проверять визуально на наличие механических включений. В случае обнаружения механических включений раствор для инфузий следует утилизировать.

Неиспользованный раствор рамуцирумаба, оставшийся во флаконе, следует утилизировать, поскольку препарат не содержит противомикробных консервантов.

Вводить препарат рекомендуется с использованием инфузионной помпы. Для проведения инфузии следует использовать отдельную систему для инфузий с фильтром с низкой степенью связывания белков с размером пор 0,22 мкм. В конце инфузии систему следует промыть раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций.

Утилизация

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)», Казахстан

Адрес: г. Алматы, 050012, ул. Жамбыла дом 100

Телефон: +7 727 339 17 90

Электронная почта: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цирамза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>