

Sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Cyramza (ramucirumab)

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Cyramza som beskriver åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Cyramza används på ett så säkert sätt som möjligt. För ytterligare information om sammanfattningar av riskhanteringsplaner, se [här](#).

Sammanfattningen av riskhanteringsplanen ska läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Cyramza, vilka finns på [EPAR-sidan för Cyramza](#).

Information om sjukdomsförekomst

Cyramza är ett läkemedel för behandling av cancer i magsäcken. Magsäckscancer är vanligare hos äldre patienter, och eftersom sjukdomen inte uppvisar några symtom i dess tidiga skede diagnostiseras mer än hälften av magsäckscancerfallen i ett avancerat stadium, när kirurgisk borttagning av tumören inte är möjlig. Symtomen innefattar matsmältningsbesvär, illamående, magsmärta, diarré eller förstoppning, kräkningar, svart avföring, sväljsvårigheter, snabb mättnadskänsla vid måltid, smärta efter måltid, viktnedgång, lågt antal röda blodkroppar och trötthet.

I EU är magsäckscancer inte vanligt: antalet fall av diagnostiserad magsäckscancer under 2012 var 80 626. För män är sannolikheten dubbelt så stor att utveckla magsäckscancer jämfört med kvinnor. Kända faktorer som ökar risken att utveckla magsäckscancer inkluderar kostvanor så som lågt intag av färsk frukt och citrusfrukt, totalt intag av kött, högt intag av salt via kosten och alkoholkonsumtion. Andra kända faktorer som ökar risken för utveckling av magsäckscancer innefattar rökning, övervikt, sura uppstörningar och vissa bakterieinfektioner.

Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Cyramza i kombination med paklitaxel har visats öka överlevnaden hos patienter med avancerad cancer i magsäcken eller i gastroesofageala övergången (cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken) som har försämrats under pågående eller efter platina- och fluoropyrimidinbaserad behandling. I en studie (RAINBOW) som involverade 665 patienter levde de som behandlades med Cyramza och paklitaxel i genomsnitt signifikant längre än patienter som behandlades med paklitaxel och placebo (overksam behandling): 9,6 månader respektive 7,4 månader.

Även i en annan studie (REGARD) med 355 patienter levde de som behandlades med Cyramza plus bästa understödjande vård signifikant längre än de patienter som behandlades med placebo plus bästa understödjande vård (i genomsnitt 5,2 månader respektive 3,8 månader).

Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns ingen information om användning av Cyramza hos barn och hos kvinnor som är gravida eller ammar, och det finns begränsad information om behandling med Cyramza hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Blockering i artärerna av blodpropp (arteriella trombo-emboliska händelser)	<p>Arteriella blodproppar kan leda till allvarliga sjukdomar, t ex hjärtinfarkt eller stroke. Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (i REGARD-studien) utvecklade 1,7 % blodproppar i artärerna och 0,8 % av patienterna dog pga blodproppar i artärerna.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (i RAINBOW-studien) utvecklade 1,8 % blodpropp i artärerna. Dessa händelser ledde inte till att någon patient dog.</p> <p>Det är inte känt hur vanligt arteriella blodproppar är hos patienter med avancerad magsäckscancer som inte får läkemedelsbehandling för sin cancer.</p>	<p>De flesta proppar i artärerna ger inte tidiga varningstecken. Patienter skall kontakta sin läkare omedelbart om något av följande symtom förekommer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bröstmärta eller tyngdkänsla i bröstet. Detta kan vara tecken på hjärtinfarkt. • Plötslig domning eller svaghet i arm, ben eller ansikte, talsvårighet eller svårighet att gå eller balans- och koordineringsproblem eller plötslig yrsel. Detta kan vara symtom på stroke. <p>Behandling med Cyramza skall avslutas permanent om patienten får en allvarlig blodpropp i artärerna.</p>
Högt blodtryck (hypertension)	<p>Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) utvecklade 16,1 % högt blodtryck. Detta ansågs mer allvarligt hos 7,6 % av patienterna men resulterade inte i att någon patient dog. Dessa siffror liknar den frekvens av högt blodtryck som ses hos patienter med avancerad magsäckscancer som inte fick läkemedelsbehandling för sin cancer.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien) fick 25,1 % högt blodtryck. Dessa händelser resulterade inte i att någon patient dog.</p>	<p>Patienter som har högt blodtryck skall prata med sin läkare eller sjuksköterska innan de får Cyramza. Om patienten redan har högt blodtryck kommer läkaren att se till att det är under kontroll innan Cyramza sätts in. Läkaren kommer kontrollera patientens blodtryck och justerar vid behov blodtrycksläkemedel under behandling med Cyramza. Behandling med Cyramza kan behöva avbrytas tillfälligt tills det höga blodtrycket är under kontroll med läkemedel, eller avslutas permanent om det inte kan kontrolleras tillräckligt bra.</p>
Allergiska reaktioner mot Cyramza (infusionsrelaterad reaktion)	<p>Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa under behandling med Cyramza. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera biverkningar under infusionen. Symtomen kan omfatta ökad muskelspänning, ryggsmärta, bröstsmärta och/eller trängthet i bröstet, frossa, blodvallning, andningsproblem, väsande andning och stickningar eller</p>	<p>Patienter skall inte ges Cyramza om de är allergiska mot ramucirumab (den aktiva substansen i Cyramza) eller något annat innehållsämne.</p> <p>Om patienten drabbas av en lätt till måttlig allergisk reaktion kommer det ges läkemedel som förhindrar ytterligare reaktion före alla efterföljande infusioner</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
	<p>domningar i händer och fötter. Vid allvarliga fall kan symtomen omfatta andnöd orsakad av trånga luftvägar, snabbare hjärtslag och svimningskänsla.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) utvecklade 0,4 % allergiliknande reaktioner relaterade till infusionen. Alla dessa reaktioner bedömdes vara lätta och resulterade inte i att någon dog.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien) fick 5,8 % en allergiliknande reaktion. Dessa händelser resulterade inte i att någon dog.</p>	<p>av Cyramza.</p> <p>Om en patient drabbas av en svårare allergisk reaktion kommer Cyramza sättas ut omedelbart och permanent.</p>
Överskott av protein i urinen (proteinuri)	<p>Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) hade 3,0 % protein i urinen. Detta bedömdes mer allvarligt i ett fall.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien) utvecklade 16,8 % överskott av protein i urinen. Detta ansågs mer allvarligt i tre fall.</p>	<p>Mängden protein i patientens urin kommer att kontrolleras regelbundet under behandlingen. Om det är förhöjt kan Cyramza tillfälligt sättas ut, beroende på den uppmätta nivån. När proteinnivån har återgått till en viss nivå kan behandlingen återupptas med en lägre dos. Cyramza kommer sättas ut permanent om patienten får över en viss nivå protein i urinen eller om en allvarlig njursjukdom (nefrotiskt syndrom) utvecklas.</p>
Utveckling av hål i tarmväggen (gastro-intestinal perforation)	<p>Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) utvecklade 0,8 % hål i tarmväggen vilket resulterade i att två patienter dog.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien) utvecklade 1,2 % hål i tarmväggen vilket resulterade i att en patient dog.</p>	<p>Patienter skall omedelbart tala med sin läkare eller sjuksköterska om de upplever svår smärta i magen, illamående/kräkning, feber eller frossa efter behandling med Cyramza, eftersom detta kan vara tecken på att ett hål utvecklas i tarmväggen. Cyramza kommer sättas ut permanent om patienten utvecklar ett hål i tarmväggen.</p>
Blödning (hemorragisk händelse)	<p>Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) utvecklade 12,7 % blödning, i huvudsak lätta till måttliga näsblödningar.</p> <p>Blödningar från andra ställen bedömdes vara mer allvarliga hos 3,4 % och</p>	<p>Patienter skall tala om för sin läkare eller sjuksköterska om de tar några läkemedel som kan öka blödningsrisken eller som påverkar blodets förmåga att koagulera. Patienter skall också tala om för sin läkare om det har någon sjukdom som ökar blödningsrisken. I dessa fall</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
	<p>resulterade i att 0,8 % av patienterna dog.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien) utvecklade 41,9 % blödning, majoriteten av dessa var lätta till måttliga näsblödningar. Mer allvarliga blödningar inträffade hos 4,3 % av patienterna och resulterade i att en patient dog.</p>	<p>skall läkaren ta regelbundna blodprov för att kontrollera blödningsrisken.</p> <p>Patienten skall omedelbart tala med sin läkare eller sjuksköterska om de upplever symptom på blödning så som extrem trötthet, svaghet, yrsel eller förändrad färg på avföringen. Behandling med Cyramza kommer avslutas permanent om patienten får en allvarlig blödning.</p>
<p>Onormal eller långsam/dålig sårhäkning (nedsatt sårhäkning)</p>	<p>Även om Cyramza inte har testats hos patienter som nyligen genomgått operationer och som har långsam/dålig sårhäkning, har cancerbehandling som fungerar på liknande sätt som Cyramza varit förknippad med försämrad eller dålig sårhäkning.</p> <p>Inga fall av försämrad eller dålig sårhäkning har rapporterats från patienter som behandlats med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) eller hos patienter som behandlats med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien), men det finns en risk baserad på Cyramzas verkningsmekanism.</p>	<p>Patienter skall tala om för sin läkare eller sjuksköterska om de nyligen genomgått kirurgi eller om de har dålig sårhäkning efter kirurgi. De skall inte få Cyramza under minst 4 veckor innan en planerad operation och läkaren kommer att besluta när behandlingen kan återupptas. Om patienten har sår som läker dåligt under behandling med Cyramza, skall Cyramza avbrytas tills såret är helt läkt.</p>
<p>Lågt antal neutrofiler, en sorts vita blodkroppar (neutropeni)</p>	<p>Hos patienter som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) utvecklade 4,7 % lågt antal vita blodkroppar.</p> <p>Hos patienter som behandlades med Cyramza plus paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien) utvecklade 54,4 % lågt antal vita blodkroppar. Dessa händelser resulterade inte i att någon patient dog.</p>	<p>Blodprov skall tas före varje dos paklitaxel för att kontrollera antalet vita blodkroppar. Baserat på resultatet kan läkaren minska dosen paklitaxel eller avstå från att ge det.</p>
<p>Onormala rörlighetsförbindelser eller gångar mellan olika organ i kroppen (fistel)</p>	<p>Behandling med läkemedel med en liknande verkningsmekanism som Cyramza har förknippats med utveckling av fistel. Detta tros vara orsakat av minskad syretillförsel och dålig sårhäkning i området där fisteln utvecklas. En patient (0,4 %) som behandlades med Cyramza för avancerad magsäckscancer (REGARD-studien) drabbades av en sådan fistel.</p>	<p>Patienter skall omedelbart tala om för sin läkare eller sjuksköterska om de drabbas av svår magsmärta, frossa eller illamående/kräkningar under eller efter behandling med Cyramza, eftersom detta kan vara symptom på fistel. Cyramza skall avslutas permanent om patienten utvecklar en fistel.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
	Inga fall av fistel rapporterades från patienter som behandlades med Cyramza och paklitaxel för avancerad magsäckscancer (RAINBOW-studien).	
Leverskada eller leversvikt (nedsatt leverfunktion eller leverskada)	Leverskada eller –svikt har setts hos ett litet antal patienter som behandlats med Cyramza, av vilka flertalet redan hade avancerad levercancer eller levercirros. Leverpåverkan eller symtom som setts har i allmänhet varit milda i sin natur. Mekanismen bakom detta är okänd vid denna tidpunkt.	Patienter skall tala om för sin läkare eller sjuksköterska innan de får Cyramza om de har grav leversjukdom ("cirros") och relaterade besvär, så som stor vätskeansamling i buken ("ascites"). Läkare skall diskutera med patienter om den potentiella nyttan med behandlingen överväger den potentiella risken. Patienter som får Cyramza i kombination med paklitaxel skall lämna blodprov för att kontrollera att antal blodkroppar är tillräckligt högt och att levern fungerar bra innan infusion av paklitaxel.
Försämring av hjärtfunktion (hjärtsvikt)	Vid användning tillsammans med vissa andra cancerläkemedel (mitoxantron, andra antracyclin-/antracendionläkemedel) som är kända för att orsaka hjärttoxicitet, kan Cyramza möjligen öka den försämring av hjärtfunktionen som dessa läkemedel orsakar. Försämring av hjärtfunktionen har inte observerats oftare hos patienter som fått Cyramza i kombination med paklitaxel än patienter som fått endast paklitaxel som behandling för magsäckscancer.	Patienter skall tala om för sin läkare eller sjuksköterska omedelbart om de upplever symtom på försämrad hjärtfunktion så som bröstsmärta, tyngdkänsla i bröstet, andnöd eller svullna fötter och vristar. Din läkare kommer att diskutera med dig om den potentiella nyttan av behandlingen bedöms överväga de potentiella riskerna för dig.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Effekter på hjärnan med huvudvärk, förvirring, krampanfall och blindhet (posterior reversibel leukoencefalopati syndrom)	Detta tillstånd har setts hos patienter som har fått olika typer av cancerläkemedel. Det är troligt att flera faktorer samverkar och orsakar detta tillstånd, så som högt blodtryck och skador på blodkärlens insida.
Lågt antal röda blodkroppar (anemi)	Behandling med läkemedel som har en liknande verkningsmekanism som Cyramza har förknippats med anemi. Hos patienter med magsäckscancer är anemi mer troligt ett resultat av en blödning som uppstår på grund av cancer än av behandlingen med Cyramza. Cytotoxiska (cell-dödande)

Risk	Vad är känt
	cancerläkemedel kan också orsaka anemi.
Smärta i magen (buksmärta)	Behandling med läkemedel som har en liknande verkningsmekanism som Cyramza har förknippats med utveckling av magsmärta. Magsmärta kan orsakas av flera olika anledningar, t ex magsäckscancer, infektion, inflammation, trauma, obstruktion eller andra onormala tillstånd.
Svårighet att bli gravid; Risker under graviditet; Risker vid amning; (reproduktions- och utvecklingstoxicitet)	Inga djurstudier har genomförts särskilt för att utvärdera om Cyramza kan påverka fertiliteten eller orsaka skadliga effekter på reproduktionen. Dock, har djurstudier i publicerad litteratur visat att blodkärlstillväxt och de faktorer som kontrollerar tillväxt av blodkärl är kritiska för kvinnlig fertilitet, ägglossning, utveckling av moderkaka och utveckling av avkomman före och efter födseln, och Cyramza förväntas ha potentiellt skadliga effekter på dessa processer. Det finns inga data från användning av Cyramza hos gravida kvinnor. Cyramza rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Det finns inga data från användning av Cyramza hos kvinnor som ammar, även om mängden Cyramza som utsöndras till bröstmjolk förväntas vara låg, kan en risk för det nyfödda barnet inte uteslutas. Amning skall upphöra under behandling med Cyramza och minst 3 månader efter den sista dosen.
Blodproppar i vener (venösa tromboemboliska händelser)	Behandling med cancerläkemedel, innefattande läkemedel med en liknande verkningsmekanism som Cyramza, har förknippats med utveckling av blodproppar i vener. Blodproppar i vener har även förekommit hos patienter som fått Cyramza, särskilt vid administrering i kombination med cytotoxisk (cell-dödande) cancerbehandling (dvs paklitaxel). Dock har dessa händelser inte setts oftare hos patienter som fått enbart Cyramza eller i kombination med paklitaxel än hos patienter som fått enbart paklitaxel som behandling för magsäckscancer.

Brist på information

Risk	Vad är känt
Risk för utveckling av cancer (karcinogenicitet) Risk för DNA-skador i celler (genotoxicitet)	Inga djurstudier har utförts för att testa Cyramzas eventuella förmåga att orsaka cancer. Inga laboratorietest har genomförts för att undersöka Cyramzas eventuella förmåga att orsaka genetiska (DNA) skador i celler.

Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet ska användas, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig information för patienter finns i form av

bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln hör till läkemedlets produktinformation. Produktinformationen för Cyramza finns på [EPAR-sidan för Cyramza](#).

Detta läkemedel har inga ytterligare åtgärder för minimering av risker.

Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie/aktivitet (inklusive studie-nummer)	Målsättningar	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutresultat
I4T-MC-JVDD: Säkerhet och effekt av Cyramza hos patienter med avancerad magsäckscancer i Europeiska unionen och Nordamerika: En prospektiv observationell registerstudie	Primär målsättning: Att utvärdera säkerhetsprofilen av Cyramza administrerat som monoterapi eller i kombination som andra linjens behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer under verkliga sjukdomsförhållanden i EU och Nordamerika Sekundär målsättning: Att utvärdera effekten av Cyramza i monoterapi eller i kombination som andra linjens behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer under verkliga sjukdomsförhållanden i EU och Nordamerika	Ej relevant	Planerad	Slutgiltig rapport: förväntad Q4 2021

Studier som är krav för marknadsföringstillståndet

Ingen av studierna ovan är ett krav för marknadsföringstillståndet.

Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Större förändringar av riskhanteringsplanen över tid

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast i januari 2015.