

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «13» августа 2021г.
№ РК-ЛС-5№022614

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сирамза, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мл и 50 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Рамуцирумаб

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл препарата содержит

активное вещество – рамуцирумаб 10 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Каждый флакон объемом 10 мл содержит приблизительно 17 мг натрия.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит приблизительно 85 мг натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или с желтоватым оттенком стерильный раствор, без видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом назначается для лечения пациентов с распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного соединения, у которых заболевание начало прогрессировать во время или после предшествующего курса химиотерапии с применением фторпиримидина или препаратов платины.

- в комбинации с доцетакселом назначается для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), у которых заболевание начало прогрессировать во время или после курса химиотерапии на основе препаратов платины. Пациентам с генетической аберрацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы

анапластической лимфомы (ALK) Сирамза может назначаться только в случае выявления признаков прогрессирования заболевания на фоне терапии, одобренной для лечения таких опухолей.

- в комбинации с эрлотинибом назначается в качестве терапии первой линии для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которого имеют мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) по типу делеции в экзоне 19 или по типу замены в экзоне 21 (L858R).

- в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI (иринотекан, фолиниевая кислота, фторурацил) назначается для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком (МКР), у которых заболевание начало прогрессировать во время или после предшествующего курса терапии с применением бевацизумаба, оксалиплатина и фторпиримидина.

- в качестве монотерапии назначается для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, у которых уровень альфа-фетопротеина (AFP) ≥ 400 нг/мл и которые получали терапию сорафенибом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендации перед началом применения Сирамзы

Перед каждой инфузией Сирамзы все пациенты должны получить внутривенную инъекцию блокатора гистаминовых H₁-рецепторов (например, дифенгидрамина гидрохлорида) (см. раздел 4.4).

Пациентам, у которых были выявлены инфузионные реакции 1 или 2 степени тяжести, перед каждой инфузией Сирамзы показана премедикация блокатором гистаминовых H₁-рецепторов, дексаметазоном (или аналогом) и ацетаминофеном.

Рекомендованная дозировка при раке желудка

- Рекомендованная дозировка препарата Сирамза, назначаемого в качестве монотерапии или в комбинации с еженедельными инфузиями паклитаксела, составляет 8 мг/кг каждые 2 недели и вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут. Если первая инфузия была перенесена благоприятно, все последующие инфузии Сирамзы можно вводить в течение 30 минут. Терапию препаратом Сирамза продолжают до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

- При комбинированной терапии с паклитакселом Сирамзу следует вводить до применения паклитаксела.

- Для получения информации о дозе паклитаксела см. общую характеристику этого лекарственного препарата.

Рекомендованная дозировка при немелкоклеточном раке легкого

Мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) по типу делеции в экзоне 19 или по типу замены в экзоне 21 (L858R) – Сирамза в комбинации с эрлотинибом

- Рекомендованная дозировка препарата Сирамза составляет 10 мг/кг раз в 2 недели и вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут. Если первая инфузия была перенесена благоприятно, все последующие инфузии Сирамзы можно вводить в течение 30 минут. Терапию препаратом Сирамза продолжают до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

- Для получения информации о дозе эрлотиниба см. общую характеристику этого лекарственного препарата.

Прогрессирование заболевания во время или после курса химиотерапии на основе препаратов платины – Сирамза в комбинации с доцетакселом

- Рекомендованная дозировка препарата Сирамза составляет 10 мг/кг и вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла перед инфузией доцетаксела. Если первая инфузия была перенесена благоприятно, все последующие инфузии Сирамзы можно вводить в течение 30 минут. Терапию препаратом Сирамза продолжают до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

- Для получения информации о дозе доцетаксела см. общую характеристику этого лекарственного препарата.

Рекомендованная дозировка при колоректальном раке

- Рекомендованная дозировка препарата Сирамза составляет 8 мг/кг каждые 2 недели и вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут перед введением FOLFIRI. Если первая инфузия была перенесена благоприятно, все последующие инфузии Сирамзы можно вводить в течение 30 минут. Терапию препаратом Сирамза продолжают до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

- Для получения информации о дозе фторурацила, лейковорина и иринотекана см. общие характеристики этих лекарственных препаратов.

Рекомендованная дозировка при гепатоцеллюлярной карциноме

- Рекомендованная дозировка препарата Сирамза составляет 8 мг/кг каждые 2 недели и вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут. Если первая инфузия была перенесена благоприятно, все последующие инфузии Сирамзы можно вводить в течение 30 минут. Терапию препаратом Сирамза продолжают до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Модификация дозировки при нежелательных реакциях

При развитии нежелательных реакций необходимо уменьшить дозу, приостановить или отменить терапию препаратом Сирамза как описано в таблице ниже.

Таблица 1. Модификация дозировки Сирамзы

Нежелательные реакции	Степень тяжести^a	Модификация дозировки
Кровотечения (см. раздел 4.4)	Степень тяжести 3 или 4	Терапию Сирамзой необходимо прекратить
Перфорация желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4)	Любая степень тяжести	Терапию Сирамзой необходимо прекратить
Осложнения при заживлении ран (см. раздел 4.4)	Любая степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> Терапию Сирамзой необходимо приостановить за 28 дней до плановой операции. Возобновить терапию Сирамзой следует не раньше, чем через 2 недели после операции и после полного заживления раны. Безопасность возобновления терапии Сирамзой после разрешения осложнений, возникших при заживлении послеоперационных ран, установлена не была.

Артериальные тромбоэмболические осложнения (см. раздел 4.4)	Любая степень тяжести	Терапию Сирамзой необходимо прекратить
Гипертензия (см. раздел 4.4)	Тяжелая гипертензия	Терапию Сирамзой необходимо приостановить до тех пор, пока гипертензия не будет контролироваться медикаментозно.
	Тяжелая гипертензия, не поддающаяся контролю антигипертензивной терапией	Терапию Сирамзой необходимо прекратить
Инфузионные реакции (ИР) (см. разделы 4.2 и 4.4)	Степень тяжести 1 или 2	Скорость инфузии необходимо уменьшить на 50%
	Степень тяжести 3 или 4	Терапию Сирамзой необходимо прекратить
Синдром обратимой задней энцефалопатии	Любая степень тяжести	Терапию Сирамзой необходимо прекратить
Протеинурия (см. раздел 4.4)	Первый эпизод повышения содержания белка в суточной моче ≥ 2 г	<ul style="list-style-type: none"> • Терапию Сирамзой необходимо приостановить до содержания белка в суточной моче менее чем 2 г. • Терапия Сирамзой возобновляется в сниженной дозе: <ul style="list-style-type: none"> • Дозу 8 мг снижают до 6 мг • Дозу 10 мг снижают до 8 мг
	Повторный эпизод повышения содержания белка в суточной моче ≥ 2 г после снижения дозы	<ul style="list-style-type: none"> • Терапию Сирамзой необходимо приостановить до уровня содержания белка в суточной моче менее чем 2 г. • Терапия Сирамзой возобновляется в сниженной дозе: <ul style="list-style-type: none"> • Дозу 6 мг снижают до 5 мг • Дозу 8 мг снижают до 6 мг
	Повышение содержания белка в суточной моче ≥ 3 г или на фоне нефротического синдрома	Терапию Сирамзой необходимо прекратить

^a Для определения нежелательных реакций были использованы Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии (NCI CTCAE) версии 4.0.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 563 пациентов, получавших препарат Сирамза в исследованиях REGARD и RAINBOW, 205 (36%) были в возрасте от 65 лет и старше, а 41 (7%) в возрасте 75 лет и старше. В целом, различий в безопасности или эффективности препарата у данных пациентов по сравнению с пациентами моложе 65 лет отмечено не было.

Из 221 пациента, получавших терапию препаратом Сирамза в комбинации с эрлотинибом в исследовании RELAY, 119 (54%) были в возрасте 65 лет и старше, а 29 (13%) - в возрасте 75 лет и старше. В целом клинически значимых различий в эффективности у данной группы пациентов и у пациентов моложе обнаружено не было. Следующие нежелательные реакции наблюдались у 10% пациентов или более, получавших терапию препаратом Сирамза в комбинации с эрлотинибом, однако у пациентов в возрасте от 65 лет и старше они развивались чаще на 10% или более: диарея (75% против 65%), артериальная гипертензия (50% против 40%), повышение уровня АЛТ (49% против 35%), повышение уровня АСТ (49% против 33%), стоматит (46% против 36%), снижение аппетита (32% против 19%), дисгевзия (23% против 12%) и снижение массы тела (19% против 6%).

Из 1253 пациентов, принимавших участие в исследовании REVEL, 455 (36%) были в возрасте от 65 лет и старше, а 84 (7%) в возрасте 75 лет и старше. Из 627 пациентов, получавших препараты Сирамза и доцетаксел в исследовании REVEL, 237 (38%) были в возрасте от 65 лет и старше, а 45 (7%) в возрасте 75 лет и старше. В эксплораторном анализе подгрупп, выполненном в рамках исследования REVEL, отношение рисков общей выживаемости у пациентов моложе 65 лет составило 0,74 (95% ДИ: 0,62, 0,87), у пациентов в возрасте от 65 лет и старше составило 1,10 (95% ДИ: 0,89, 1,36).

Из 529 пациентов, получавших препарат Сирамза и FOLFIRI в исследовании RAISE, 209 (40%) были в возрасте от 65 лет и старше, а 51 (10%) в возрасте 75 лет и старше. В целом, различий в безопасности или эффективности препарата у данных пациентов по сравнению с пациентами моложе 65 лет отмечено не было.

Из 197 пациентов, получавших препарат Сирамза в исследовании REACH-2, 95 (48%) были в возрасте от 65 лет и старше, а 37 (19%) в возрасте 75 лет и старше. В целом, различий в безопасности или эффективности препарата у данных пациентов по сравнению с пациентами моложе 65 лет отмечено не было.

Печеночная недостаточность

Нет необходимости в коррекции дозировки у пациентов с легкими (общий билирубин в пределах верхней границы нормы [ВГН] и аспартатаминотрансфераза [АСТ] > ВГН или общий билирубин в 1,0-1,5 раза выше ВГН и любое содержание АСТ) или умеренными (общий билирубин в 1,5-3,0 раза выше ВГН и любое содержание АСТ) нарушениями функции печени. У пациентов с циррозом печени класса В или С по классификации Чайлд-Пью, получавших монотерапию препаратом Сирамза были зафиксированы случаи появления клинических признаков усугубления течения заболевания (см. раздел 4.4).

Почечная недостаточность

Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют об отсутствии необходимости коррекции дозировки у пациентов с нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина [ККр], рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, 15-89 мл/мин).

Дети

Безопасность и эффективность у детей на данный момент не установлены.

Данные по токсичности, полученные в исследованиях на неполовозрелых животных

В исследованиях на животных препарат оказывал влияние на эпифизарные пластинки. В ходе исследования анатомической патологии яванских макаков патологические изменения эпифизарных пластинок (утолщение и остеохондропатия) отмечались на фоне применения всех изучавшихся доз (5-50 мг/кг). Экспозиция рамуцирумаба, достигавшаяся в результате введения яванским макакам наименьшей недельной дозировки, составляла 0,2 значения, получаемого у человека при применении рекомендованной дозировки рамуцирумаба в режиме монотерапии.

Приготовление раствора

- Перед приготовлением раствора содержимое флакона необходимо осмотреть на предмет наличия механических включений и изменения цвета. В случае выявления механических включений или изменения цвета флакон необходимо утилизировать. Флаконы с препаратом должны храниться в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C вплоть до момента подготовки к инфузии. Во избежание воздействия прямых солнечных лучей флаконы не следует вынимать из упаковки.

- Определите дозировку и рассчитайте объем Сирамзы, необходимый для приготовления раствора для инфузии. Флаконы содержат 100 мг/10 мл или 500 мг/50 мл раствора Сирамзы в концентрации 10 мг/мл.

- Наберите необходимое количество Сирамзы в контейнер для внутривенных инфузий и разбавьте 0.9%-ным раствором натрия хлорида для инъекций (применение других разбавителей не допускается) до получения окончательного объема раствора, равного 250 мл. **Не используйте для этой цели растворы, содержащие декстрозу.**

- **НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ.** Чтобы гарантировать тщательное перемешивание раствора, аккуратно переворачивайте контейнер.

- **НЕ** разбавляйте его другими растворами и **НЕ** смешивайте с другими электролитами или препаратами при инфузии.

- **НЕ ЗАМОРАЖИВАЙТЕ.** Препарат не содержит консервантов, поэтому приготовленный раствор должен быть использован немедленно. Если приготовленный раствор не используется немедленно, то его следует хранить в течение не более 24 ч при температуре от 2°C до 8°C или 4 ч при температуре ниже 30°C при условии, что раствор готовился с соблюдением правил асептики.

- В случае охлаждения, приготовленный раствор перед применением необходимо довести до комнатной температуры.

- Время хранения включает в себя продолжительность инфузии.

- Препарат Сирамза представляет собой раствор во флаконах для однократного применения.

- Вскрытые флаконы подлежат утилизации, даже если был использован не весь объем Сирамзы. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Способ применения

- Препарат Сирамза нельзя вводить струйно или болюсно.

- Перед применением разбавленный раствор необходимо осмотреть на предмет наличия механических включений и изменения цвета. В случае выявления механических включений или изменения цвета раствор необходимо утилизировать.

- Приготовленный раствор для инфузий вводят с помощью инфузионной помпы, используя отдельную инфузионную систему. Рекомендуется использовать фильтр с размером пор 0.22 мкм для удерживания белков.

- После завершения инфузии систему промывают стерильным раствором натрия хлорида для инъекций (0.9%).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кровотечения

Препарат Сирамза повышает риск кровотечений и гастроинтестинальных кровотечений, включая геморрагические нежелательные явления степени ≥ 3 . В шести клинических исследованиях с вовлечением 2137 пациентов с различными онкологическими

заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, частота кровотечений любой степени тяжести варьировалась от 13% - 55%, частота кровотечений 3-5 степени тяжести варьировалась от 2% до 5% (см. раздел 4.8).

Величина риска развития желудочных кровотечений у пациентов с опухолями желудка, получавших терапию препаратом Сирамза с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), неизвестна ввиду того, что пациенты с раком желудка, принимавшие НПВС, не допускались к участию в исследованиях REGARD и RAINBOW.

К участию в исследовании REVEL не допускались пациенты с НМРЛ, получавшие терапевтическую антикоагуляцию или с доказательствами инвазии опухоли в верхние дыхательные пути. В дополнении к участию в исследовании REVEL и RELAY не допускались пациенты с НМРЛ с тяжелым кровохарканьем в ближайшем анамнезе, получавшие длительную терапию НПВС или другими антитромбоцитарными препаратами, за исключением применения аспирина один раз в сутки, а также пациентов, у которых рентгенография выявила инвазию опухоли в кровеносные сосуды или полость распада внутри опухоли, поэтому величина риска развития легочных кровотечений у этих групп пациентов неизвестна.

Пациентам с серьезными кровотечениями (степени 3 или 4) необходимо прекратить лечение препаратом Сирамза (см раздел 4.2).

Артериальные тромбоэмболические осложнения

В ходе клинических исследований были зафиксированы случаи серьезных и иногда летальных артериальных тромбоэмболических осложнений (АТО), включая инфаркт миокарда, остановку сердца, инсульт и ишемию головного мозга. В шести клинических исследованиях с вовлечением 2137 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, частота АТО любой степени тяжести составила 1-2%, частота АТО 3-5 степени тяжести составила <1-2% (см. раздел 4.8). В случае выявления АТО терапию препаратом Сирамза следует прекратить.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших терапию препаратом Сирамза, была зарегистрирована повышенная частота тяжелой артериальной гипертензии. В пяти клинических исследованиях, за исключением RELAY, с вовлечением 1916 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, частота гипертензии любой степени тяжести составила 11-26%, гипертензии 3-5 степени тяжести варьировалась от 6 до 15% (см. раздел 4.8). У 221 пациента с НМРЛ, получавших терапию препаратом Сирамза в комбинации с эрлотинибом в исследовании RELAY, частота возникновения впервые выявленных или усугубившихся случаев артериальной гипертензии (АГ) была выше (45%), как и частота возникновения АГ 3-5 степени тяжести (24%). Из всех пациентов с впервые выявленными или усугубившимися случаями АГ в исследовании RELAY (N=100 Сирамза и эрлотиниб; N=27 плацебо и эрлотиниб), 13% пациентов, получавших терапию препаратом Сирамза в комбинации с эрлотинибом, потребовалось начать терапию 3 или более антигипертензивными препаратами, а в группе плацебо и эрлотиниба - 4% пациентов.

Перед началом лечения препаратом Сирамза необходимо убедиться, что артериальная гипертензия пациента под контролем. Во время лечения артериальное давление следует измерять каждые две недели или чаще при наличии клинических показаний. В случае выявления тяжелой артериальной гипертензии лечение препаратом Сирамза™ следует приостановить до тех пор, пока медикаментозное лечение не позволит взять артериальное давление под контроль.

Пациентам с неконтролируемой с помощью антигипертензивных препаратов артериальной гипертензией, гипертоническим кризом или гипертонической энцефалопатией показана отмена препарата Сирамза (см раздел 4.2).

Инфузионные реакции (ИР)

В ходе клинических исследований препарата Сирамза были зарегистрированы инфузионные реакции (ИР), включая тяжелые и жизнеугрожающие случаи. Большинство ИР, выявленных в ходе исследований, развились во время или после первой, или второй инфузии препарата Сирамза. Симптомы ИР включают дрожь/тремор, боль/спазмы в спине, боль и/или тяжесть в груди, озноб, гиперемию, одышку, свистящее дыхание, гипоксию и парестезию. В тяжелых случаях могут развиваться такие симптомы, как бронхоспазм, наджелудочковая тахикардия и артериальная гипотензия. В шести клинических исследованиях с вовлечением 2137 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, которым была рекомендована или показана премедикация, частота ИР любой степени тяжести варьировались от <1-9%, ИР 3-5 степени тяжести составила <1% (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить премедикацию перед каждой инфузией препарата Сирамза. Во время инфузии пациентам показан мониторинг на предмет выявления признаков и симптомов ИР, а сама процедура должна проводиться в помещении, оснащенном оборудованием, необходимым для реанимации. При выявлении ИР 1-2 степени тяжести скорость инфузии необходимо уменьшить на 50%. В случае выявления ИР 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Сирамза следует прекратить (см. раздел 4.2).

Перфорации ЖКТ

Сирамза повышает риск перфораций ЖКТ, которые являются потенциально летальным осложнением. В шести клинических исследованиях с вовлечением 2137 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, частота перфораций ЖКТ варьировалась от <1-2% для любой степени тяжести, а также для 3-5 степени тяжести (см. раздел 4.8).

Пациентам с перфорациями ЖКТ необходимо прекратить лечение препаратом Сирамза (см раздел 4.2).

Нарушение заживления ран

На фоне применения лекарственных препаратов, блокирующих сигнальный путь VEGF и VEGFR, может отмечаться нарушение заживления ран. Сирамза, являясь антагонистом VEGFR2, способна нежелательным образом влиять на процесс заживления ран. Влияние Сирамзы на серьезные или незаживающие раны не изучалось.

Терапию препаратом Сирамза необходимо приостановить за 28 дней до плановой операции. Возобновить терапию препаратом Сирамза следует не раньше, чем через 2 недели после операции и после полного заживления раны. Безопасность возобновления терапии Сирамзой после разрешения осложнений, возникших при заживлении послеоперационных ран, установлена не была (см. раздел 4.2).

Ухудшение состояния пациентов, с печеночной недостаточностью в анамнезе

У пациентов с циррозом печени класса В или С по классификации Чайлд-Пью были зафиксированы случаи развития или усугубления энцефалопатии, асцита или гепаторенального синдрома на фоне монотерапии препаратом Сирамза. Применение Сирамзы у пациентов с циррозом печени класса В или С по классификации Чайлд-Пью может быть оправдано только в том случае, если, по мнению лечащего врача, потенциальные преимущества лечения превосходят риски, связанные с усугублением течения цирроза.

Согласно данным по безопасности исследования REACH-2, у пациентов с циррозом печени класса А по классификации Чайлд-Пью сводная частота печеночной энцефалопатии и

гепаторенального синдрома была выше на фоне применения препарата Сирамза (6%), по сравнению с плацебо (0%) (см. раздел 4.8).

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СЗОЭ)

В шести клинических исследованиях препарата Сирамза с вовлечением 2137 пациентов частота синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ), также известного как синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ), составила <0,1%. Симптомы синдрома обратимой задней энцефалопатии: судороги, головная боль, тошнота/рвота, слепота или спутанное сознание с или без связанной гипертензией.

В случае подтверждения диагноза СЗОЭ с помощью МРТ лечение препаратом Сирамза следует прекратить. Выздоровление или улучшение состояния пациента может наступить в течение нескольких дней, однако у некоторых пациентов с СЗОЭ сохраняются неврологические симптомы, и в некоторых случаях это осложнение может иметь летальный исход.

Протеинурия, включая случаи нефротического синдрома

В шести клинических исследованиях с вовлечением 2137 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, частота протеинурии любой степени тяжести составила 3-34%. Протеинурия 3 степени тяжести (включая 4 пациентов с нефротическим синдромом) составила <1-3% (см. раздел 4.8).

В рамках мониторинга проводится анализ мочи с использованием тест-полосок и/или анализ на соотношение белок/креатинин в моче. Если анализ мочи с использованием тест-полосок показывает 2+ или больше, для определения содержания белка собирают суточную мочу. При выявлении белка в моче в количестве ≥ 2 г/24 ч терапию препаратом Сирамза следует прервать. После того как содержание белка в моче снизится до <2 г/24 ч, лечение препаратом возобновляют при условии снижения дозировки. Пациентам с содержанием белка в моче, превышающем 3 г/24 ч, или нефротическим синдромом, необходимо прекратить лечение препаратом Сирамза (см. раздел 4.2).

Дисфункция щитовидной железы

В шести клинических исследованиях с вовлечением 2137 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших терапию препаратом Сирамза, частота гипотиреоза 1-2 степени тяжести составила <1-3%, случаев гипотиреоза 3-5 степени тяжести зафиксировано не было (см. раздел 4.8). Во время лечения препаратом Сирамза следует проводить мониторинг функции щитовидной железы.

Эмбриофетальная токсичность

Механизм действия Сирамзы позволяет предполагать, что препарат может нанести вред ребенку в случае применения во время беременности. Животные модели показали связь ангиогенеза, VEGF и VEGFR 2 с критически важными аспектами репродукции у самок, а также эмбриофетального и постнатального развития. Беременные женщины должны быть осведомлены о потенциальном риске для плода. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время всего курса лечения препаратом Сирамза и в течение, по меньшей мере, 3 месяцев после последней инфузии Сирамзы.

Иммуногенность

Как и в случае со всеми терапевтическими белками, во время лечения может возникнуть проблема развития нежелательной иммуногенности. Обнаружение антител в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности используемого анализа. Кроме того, на частоту выявления антител (включая нейтрализующие антитела) могут оказывать влияние несколько факторов, включая методику проведения анализа, технику и время отбора образцов, прием сопутствующих препаратов и характер основного заболевания,

поэтому сравнение частоты возникновения антител к Сирамзе с данным показателем для других препаратов может быть недостоверным.

У 86 (3%) из 2890 пациентов, получавших препарат Сирамза в рамках клинических исследований, во время лечения были получены положительные результаты иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) на определение антител к рамуцирумабу. Нейтрализующие антитела были обнаружены у 14 из 86 пациентов, у которых результаты выявления антител к рамуцирумабу, потенциально связанные с проводимой терапией, были положительными.

Аневризмы и расслоения артерий

Применение ингибиторов VEGF у пациентов с гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом применения Сирамзы этот риск следует тщательно рассмотреть у пациентов с такими факторами риска, как гипертензия или аневризма в анамнезе.

Содержание натрия

Каждый флакон объемом 10 мл содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, натрия, то есть фактически может считаться «безнатриевым».

Каждый флакон объемом 50 мл содержит приблизительно 85 мг натрия. Пациенты, соблюдающие бессолевую диету, должны принимать это во внимание.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

У пациентов с солидными опухолями не отмечалось клинически значимых изменений экспозиции рамуцирумаба или одновременно принимаемых препаратов, входящих в одобренные комбинации, включая паклитаксел, доцетаксел, иринотекан (или его активный метаболит SN-38) и эрлотиниб.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Механизм действия Сирамзы (см. раздел 5.1.1) позволяет предполагать, что препарат может оказывать негативное влияние на плод. Данные о применении препарата Сирамза беременными женщинами отсутствуют. Животные модели показали связь ангиогенеза, VEGF и VEGFR 2 с критически важными аспектами репродукции у самок, а также эмбриофетального и постнатального развития. В исследованиях на животных влияние рамуцирумаба на репродуктивную функцию и эмбриональное развитие не изучалось. Беременные женщины должны быть осведомлены о потенциальном риске для плода.

В общей совокупности населения С.Ш.А. расчетная фоновая частота рождения детей с серьезными врожденными дефектами и клинически подтвержденными выкидышами в общей популяции составляет 2-4% и 15-20%, соответственно.

Данные доклинических исследований: исследований для оценки влияния рамуцирумаба на репродуктивную функцию и эмбриональное развитие у животных не проводилось. У мышей делеция гена VEGFR2 приводила к гибели эмбрионов и сопровождалась нарушением процесса образования кровеносных сосудов и очагов гемопоэза в желточном мешке. В других исследованиях на грызунах и нечеловекообразных обезьянах VEGFR2-опосредованные внутриклеточные сигналы были связаны с развитием и поддержанием сосудистой сети эндометрия и плаценты, успешной имплантацией бластоцисты, дифференциацией материнской и эмбриоплацентарной сосудистой сети и эмбриональным развитием на ранних сроках беременности. Прерывание VEGFR2-опосредованных внутриклеточных сигналов также было ассоциировано с аномалиями развития, включая

недоразвитие костей черепа, передних конечностей, переднего мозга, сердца и кровеносных сосудов.

Кормление грудью

Информации о том, проникает ли рамуцирумаб в молоко кормящих грудью женщин и оказывает ли он какое-либо влияние на детей, находящихся на грудном вскармливании, или процесс выработки молока, получено не было. Человеческие иммуноглобулины G (IgG) проникают в грудное молоко, но опубликованные данные позволяют предполагать, что лишь небольшие количества антител из грудного молока попадают в кровоток новорожденного и грудного ребенка. Учитывая потенциальный риск развития серьезных нежелательных реакций рамуцирумаба у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, получающим лечение препаратом Сирамза, следует рекомендовать воздерживаться от грудного вскармливания во время терапии.

Фертильность

До начала терапии препаратом Сирамза женщинам репродуктивного возраста следует сделать тест на беременность. Механизм действия Сирамзы позволяет предполагать, что препарат может нанести вред плоду. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время всего курса лечения препаратом Сирамза и в течение, по меньшей мере, 3-х месяцев после последней инфузий препарата Сирамза. Согласно доклиническим исследованиям препарат Сирамза может отрицательно влиять на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Сирамза не влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Если пациенты наблюдают симптомы, влияющие на их способность к концентрации и реагированию, рекомендуется не управлять транспортными средствами или работать с механизмами до исчезновения симптома.

4.8. Нежелательные реакции

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*)

Применение Сирамзы в режиме монотерапии при раке желудка

Очень часто

- артериальная гипертензия
- диарея

Часто

- нейтропения
- носовое кровотечение
- сыпь
- артериальные тромбоэмболические осложнения
- протеинурия
- анемия
- непроходимость кишечника
- гипонатриемия
- головная боль

Иногда

- инфузионные реакции
- перфорации ЖКТ

Применение Сирамзы в комбинации с паклитакселом при раке желудка

Очень часто

- нейтропения
- тромбоцитопения
- диарея
- гастроинтестинальные кровотечения
- стоматит
- утомляемость/астения
- периферические отеки
- гипоальбуминемия
- протеинурия
- носовое кровотечение
- артериальная гипертензия

Часто

- сепсис
- фебрильная нейтропения
- перфорации ЖКТ

Немелкоклеточный рак легкого

Применения Сирамзы в комбинации с эрлотинибом

Очень часто

- инфекции
- артериальная гипертензия
- диарея, стоматит, кровотечение из ЖКТ, кровоточивость десен
- протеинурия
- алоpecia
- носовое кровотечение, легочное кровотечение
- периферические отеки
- головная боль
- повышения уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гипокалиемия
- анемия, тромбоцитопения, нейтропения

Часто

- пневмония
- воспаление подкожной клетчатки
- пневмоторакс
- паронихия
- гипербилирубинемия

Применение Сирамзы в комбинации с доцетакселом

Очень часто

- нейтропения, фебрильная нейтропения
- тромбоцитопения
- утомляемость/астения
- стоматит/воспаление слизистой оболочки
- легочные кровотечения (у пациентов с плоскоклеточными опухолями)
- усиление слезотечения

- периферические отеки
- носовое кровотечение
- артериальная гипертензия

Часто

- легочные кровотечения (у пациентов с неплоскоклеточными опухолями)
- гипонатриемия
- протеинурия
- пневмония

Нечасто

- инфузионные реакции

Применение Сирамзы в комбинации с FOLFIRI при колоректальном раке

Очень часто

- диарея
- нейтропения
- тромбоцитопения
- снижение аппетита
- носовое кровотечение
- стоматит
- непроходимость кишечника
- фебрильная нейтропения
- гастроинтестинальные кровотечения
- периферические отеки
- протеинурия
- пальмарно-плантарная эритродизестезия
- артериальная гипертензия
- повышение уровня ТТГ

Часто

- гипоальбуминемия
- перфорации ЖКТ
- непроходимость кишечника
- фебрильная нейтропения

Применение Сирамзы в режиме монотерапии при гепатоцеллюлярной карциноме

Очень часто

- нейтропения, тромбоцитопения
- гипоальбуминемия, гипонатриемия, гипокальцемия
- утомляемость
- периферические отеки
- снижение аппетита
- бессонница
- лихорадка
- артериальная гипертензия
- боль в спине, боль в животе
- тошнота, рвота
- асцит, пневмония
- протеинурия
- головная боль
- носовые кровотечения

Часто

- инфузионные реакции
- печёночная энцефалопатия
- гепаторенальный синдром

Нежелательные реакции по результатам спонтанных сообщений

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе пострегистрационного применения Сирамзы. Не всегда возможно достоверно оценить частоту возникновения нежелательных реакций или установить причинно-следственную связь с лекарственным препаратом поскольку характер репортирования спонтанных сообщений носит добровольный характер:

- тромботическая микроангиопатия
- гемангиома
- артериальные (включая аортальные) аневризмы, расслоения и разрыв артерий
- дисфония

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Информации о случаях передозировки препарата у людей получено не было. При применении вплоть до 10 мг/кг Сирамзы один раз в две недели максимальная переносимая дозировка не достигалась.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Моноклональные антитела. Рамуцирумаб

Код АТХ L01XC21

Механизм действия

Рамуцирумаб является антагонистом рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа, который специфично связывается с рецептором VEGF 2-типа, блокируя связывание лигандов VEGFR - VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. В результате рамуцирумаб ингибирует лиганд-опосредованную активацию рецептора VEGF 2-типа, ингибируя процесс пролиферации и миграции эндотелиальных клеток человека, индуцируемый лигандами. В доклинических исследованиях в условиях *in vivo* рамуцирумаб ингибировал ангиогенез.

Клиническая эффективность и безопасность

Рак желудка

Исследование REGARD

Эффективность препарата Сирамза оценивалась в исследовании REGARD (NCT00917384), международном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с вовлечением пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком желудка

(включая аденокарциному пищевода-желудочного соединения [ПЖС]), ранее получавших химиотерапию на основе препаратов платины или фторпиримидина. В исследование вовлекались пациенты, у которых заболевание начало прогрессировать либо в течение 4 месяцев после последней инфузии в рамках терапии первой линии местнораспространенного или метастатического рака, либо в течение 6 месяцев после получения последней дозировки препарата адьювантной терапии. Обязательным критерием включения в исследование также был ФС по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты в соотношении 2:1 были рандомизированы на внутривенные инфузии препаратом Сирамза в дозе 8 мг/кг или плацебо один раз в 2 недели. Рандомизация проводилась со стратификацией по снижению веса в течение последних 3 месяцев ($\geq 10\%$ и $< 10\%$), географическим регионам и локализации основной опухоли (желудок и ПЖС). Первичным критерием оценки эффективности была общая выживаемость (ОВ). Дополнительным критерием оценки эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Процедуру рандомизации прошли в общей сложности 355 пациентов, 238 из них были включены в группу препарата Сирамза, 117 - в группу плацебо. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания не различались в группах терапии. Медиана возраста равнялась 60 годам (диапазон от 24 до 87 лет), 70% пациентов были мужчинами, 77% принадлежали к европеоидной расе, 16% были азиатами, по шкале оценки ФС ECOG 28% набрали 0 баллов, а 72% - 1 балл, в 91% случаев пациенты имели измеряемую опухоль, у 75% был диагностирован рак желудка, а у 25% аденокарцинома ПЖС. У большинства пациентов (85%) заболевание начало прогрессировать во время или после курса терапии первой линии метастатического заболевания. Предшествующая терапия рака желудка включала комбинированную терапию препаратами платины и фторпиримидином (81%), фторпиримидин-содержащие режимы химиотерапии без добавления препаратов платины (15%) и режимы химиотерапии на основе препаратов платины, не включавшие фторпиримидин (4%). Пациенты получили в среднем 4 дозы препарата Сирамза (1 - 34) или 3 дозы плацебо (1 - 30).

Результаты эффективности представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

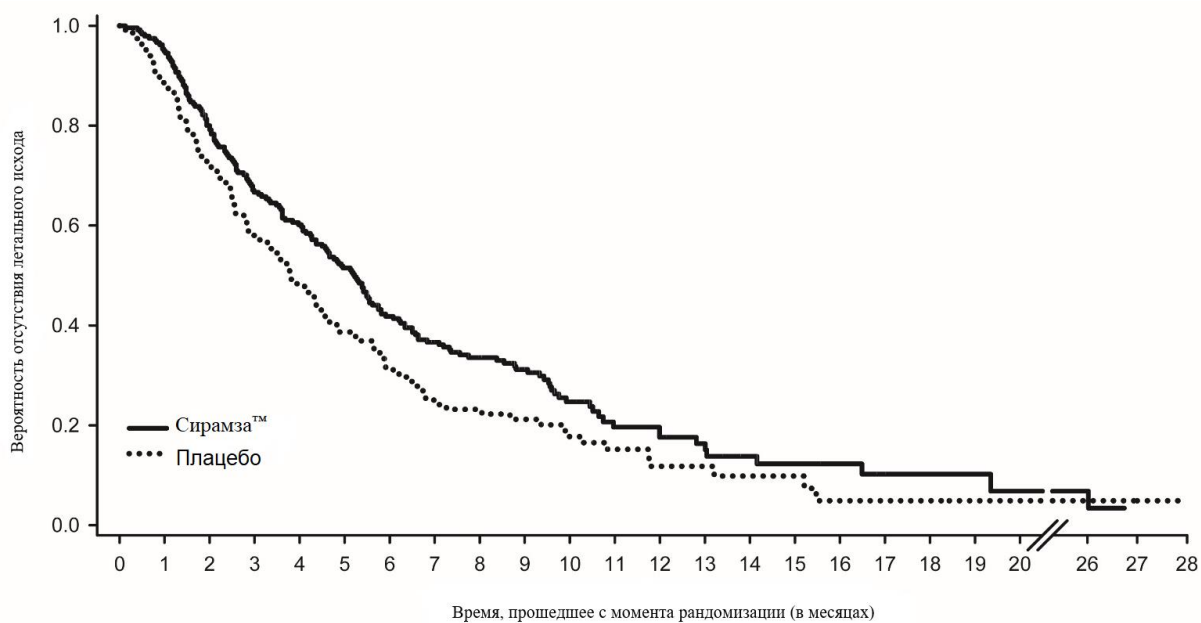
Таблица 2: Результаты эффективности, полученные в исследовании REGARD

	Сирамза + ОПТ N = 238	Плацебо + ОПТ N = 117
Общая выживаемость		
Количество смертельных исходов (%)	179 (75%)	99 (85%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,78 (0,60; 0,998)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	0,047	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Количество рассматривавшихся событий (%) ^a	199 (84%)	108 (92%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,48 (0,38; 0,62)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	<0,001	

ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия

ДИ – доверительный интервал

^a – летальные исходы: 65 из 199 событий в группе пациентов препарата Сирамза и 31 из 108 событий в группе пациентов плацебо.



Статистический анализ выживаемости

Сирамза™	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Плацебо	117	66	34	20	7	4	2	1	0

Рисунок 1 Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера в исследовании REGARD

Исследование RAINBOW

Эффективность препарата Сирамза оценивалась в исследовании RAINBOW (NCT01170663), международном рандомизированном двойном слепом исследовании с

вовлечением пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком желудка (включая аденокарциному ПЖС), ранее получавших химиотерапию на основе препаратов платины и фторпиримидина. В исследование вовлекались пациенты, у которых заболевание начало прогрессировать во время курса терапии первой линии или в течение 4 месяцев после последней инфузии в рамках терапии первой линии. Обязательным критерием включения в исследование также был ФС по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы на внутривенные инфузии препаратом Сирамза в дозе 8 мг/кг или плацебо один раз в 2 недели (в 1 и 15 день каждого 28-дневного цикла). Пациенты обеих групп терапии также получали внутривенные инфузии паклитаксела в дозе 80 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Перед каждой инфузией паклитаксела пациенты сдавали анализы с целью подтверждения того, что гематологические показатели и показатели функции печени находятся в допустимых пределах. В случае выявления гематологической токсичности 4 степени тяжести или связанной с применением паклитаксела негематологической токсичности 3 степени тяжести, дозировка паклитаксела на постоянной основе снижалась на 10 мг/м², но не более 2 раз. Рандомизация проводилась со стратификацией по географическим регионам, времени до прогрессирования заболевания с момента начала терапии первой линии (<6 месяцев и ≥6 месяцев) и измеримости опухоли. Первичным критерием оценки эффективности была ОВ. Дополнительными критериями оценки эффективности были ВВП и общая частота ответов на терапию (ОЧО).

Процедуру рандомизации прошли в общей сложности 665 пациентов, 330 из них были включены в группу препарата Сирамза, а 335 - в группу плацебо. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания не различались в группах терапии. Медиана возраста равнялась 61 году (диапазон: от 24 до 84 лет), 71% пациентов были мужчинами, 61% принадлежали к европеоидной расе, а 35% были азиатами, по шкале оценки ФС ECOG 39% набрали 0 баллов, а 61% - 1 балл, в 78% случаев пациенты имели измеряемую опухоль, у 79% был диагностирован рак желудка, а 21% страдали аденокарциномой ПЖС. У 2/3 пациентов (67%) заболевание начало прогрессировать во время курса терапии первой линии, и 25% пациентов в дополнение к комбинации, состоящей из препарата платины и фторпиримидина, получали антрациклины. Результаты эффективности представлены в таблице 3 и на рисунке 2.

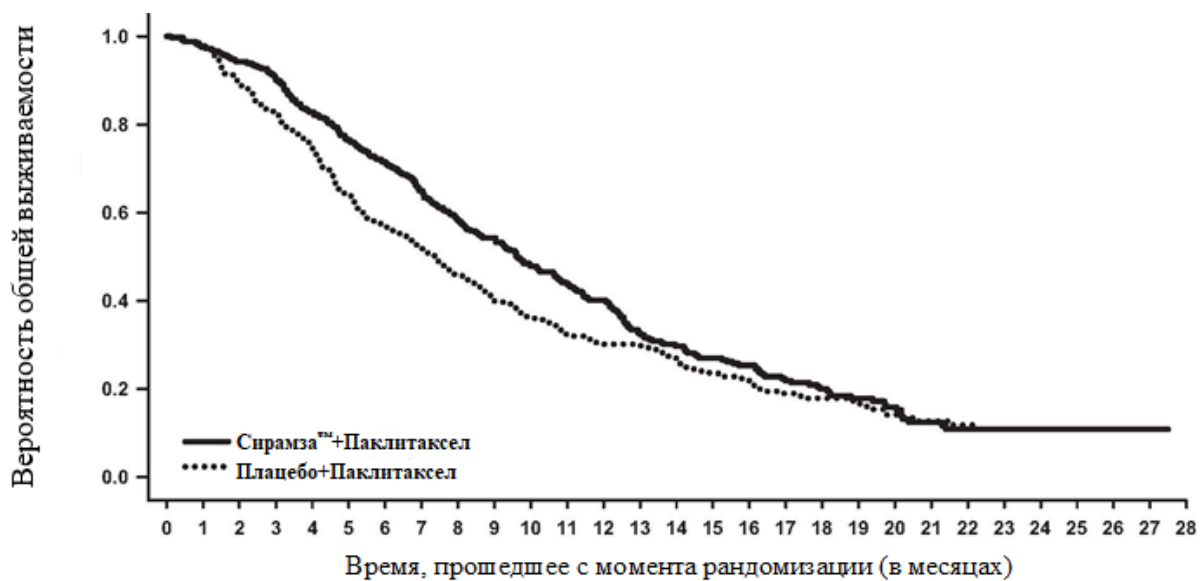
Таблица 3: Результаты эффективности, полученные в исследовании RAINBOW

	Сирамза Паклитаксел N = 330	Плацебо Паклитаксел N = 335
Общая выживаемость		
Количество смертельных исходов (%)	256 (78%)	260 (78%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,81 (0,68; 0,96)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	0,017	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Количество рассматривавшихся событий (%) ^a	279 (85%)	296 (88%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,64 (0,54; 0,75)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	<0,001	
Общая частота ответов на лечение^b		
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	28% (23; 33)	16% (13; 20)
Значение p по стратифицированному критерию КМХ	<0,001	

КМХ – Кохран-Мантел-Хензел, ДИ – доверительный интервал

^a – летальные исходы: 56 из 279 событий в группе пациентов препарата Сирамза и 55 из 296 событий в группе пациентов плацебо.

^b - в группе препарата Сирамза было зарегистрировано 2 полных ответа на лечение, а на фоне применения плацебо был отмечен 1 случай полного ответа на лечение.



Сирамза™+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 общей выживаемости Каплана-Мейера в исследовании RAINBOW

Немелкоклеточный рак легких

Исследование RELAY

Эффективность препарата Сирамза в комбинации с эрлотинибом оценивали в исследовании RELAY (NCT02411448), международном, рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие пациенты, ранее не получавшие лечение метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), опухоли которого имеют делеции в экзоне 19 или мутации по типу замены в экзоне 21 (L858R) гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Пациенты, участвующие в исследовании RELAY должны были иметь измеряемые проявления болезни, балл по шкале ФС ECOG должен был находиться пределах 0 - 1, у пациентов не должно было быть метастазов в центральной нервной системе (ЦНС), а также известных мутаций EGFR T790M на исходном уровне. Пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы на внутривенные инфузии каждый 2 недели препаратом Сирамза в дозе 10 мг/кг или плацебо в комбинации с эрлотинибом в дозе 150 мг перорально 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Рандомизация проводилась со стратификацией по географическим регионам (Восточная Азия и остальные регионы), полу пациента, виду мутации EGFR (делеция экзона 19 и замещение в экзоне 21 [L858R]), а также по местному методу тестирования EGFR (therascreen® и cobas® или другие ПЦР и методы, основанные на секвенировании). Первичным критерием оценки эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), оценку которого выполнял исследователь (RECIST версия 1.1). Дополнительными критериями оценки эффективности были общую выживаемость (ОВ), общую частоту ответной реакции на лечение (ОЧО) и продолжительность ответной реакции (ПО).

Процедуру рандомизации прошли в общей сложности 449 пациента, 24 из них были включены в группу препарата Сирамза, а 225 - в группу плацебо. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания не различались в группах терапии. Медиана возраста пациентов равнялась 65 годам (от 23 года до 89 лет), 63% пациентов были мужчинами, 82% принадлежали к европеоидной расе, а 13% были азиатами,

у 32% бал ФС по ECOG был 0, 61% никогда не курили; у 54% имелись делеции экзона 19, а у 45% - замещения в экзоне 21 (L858R).

Результаты испытаний эффективности представлены в таблице 4 и на рисунке 3.

Таблица 4: Результаты эффективности, полученные в исследовании RELAY

	Сирамза + Эрлотиниб N=224	Плацебо + Эрлотиниб N=225
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Количество рассматривавшихся событий (%) ^a	122 (55%)	158 (70%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	19,4 (15,4; 21,6)	12,4 (11,0; 13,5)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,59 (0,46; 0,76)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	<0,0001	

Сокращения: ITT = все пациенты, прошедшие рандомизацию, ДИ = доверительный интервал, НД = не достигнуто

^a 4 из 122 явлений у пациентов, получавших препарат Сирамза, и 1 из 158 явлений у пациентов, получавших плацебо, были летальными исходами

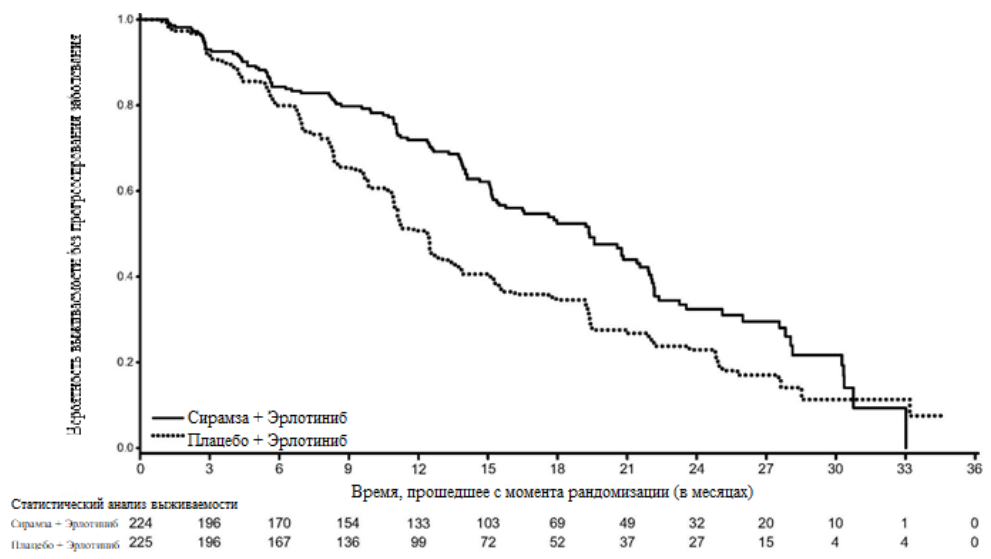


Рисунок 3 Кривые выживаемости Каплана-Мейера без прогрессирования заболевания по оценке исследователя в исследовании REVEL

Оценка ВБП, основанная на независимом заслепленном обзоре рентгенологических результатов, дала результаты, аналогичные оценке в ходе исследования. Эффект терапии с точки зрения ВБП был неизменным для всех предварительно заданных факторов стратификации. Показатель ОЧО составил 76% (95% ДИ: 71, 82) в группе комбинированной терапии препаратом Сирамза и эрлотинибом и 75% (95% ДИ: 69, 80) в группе плацебо в

комбинации с эрлотинибом, при этом медианная ПО составила 18,0 месяцев (95% ДИ: 13,9; 19,8) и 11,1 месяцев (95% ДИ: 9,7; 12,3), в каждой из групп соответственно. На момент итогового анализа ВБП, данные ОВ были неполными, так как было выполнено всего 26% анализов от запланированного количества (ОР=0,83, 95% ДИ:0,53; 1,30).

Исследование REVEL

Эффективность препарата Сирамза оценивалась в исследовании REVEL (NCT01168973), международном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов с НМРЛ, у которых во время или после одного курса химиотерапии на основе препаратов платины было выявлено прогрессирование местно-распространённого или метастатического заболевания. В исследование REVEL вовлекались пациенты с ФС по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы на внутривенные инфузии каждый 21 день препаратом Сирамза в дозе 10 мг/кг или плацебо в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м². Участники исследования из Восточной Азии каждый 21 день получали сниженную дозировку доцетаксела, равную 60 мг/м². Пациентам, которые не могли продолжать комбинированную терапию из-за нежелательных реакций, связанных с применением препарата Сирамза/плацебо или доцетаксела, было разрешено перейти на монотерапию другим компонентом и продолжать лечение до появления признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Рандомизация проводилась со стратификацией по географическим регионам, полу пациента, предшествующей поддерживающей терапии и ФС по шкале ECOG. Первичным критерием оценки эффективности была ОВ. Дополнительными критериями оценки эффективности были ВБП и ОЧО.

Процедуру рандомизации прошли в общей сложности 1253 пациента, 628 из них были включены в группу препарата Сирамза, а 625 - в группу плацебо. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания не различались в группах терапии. Медиана возраста пациентов равнялась 62 годам (от 21 года до 86 лет), 67% из них были мужчинами, 82% принадлежали к европеоидной расе, а 13% были азиатами, 32% имели ФС по шкале ECOG 0, у 73% был диагностирован неплоскоклеточный рак, а у 26% были выявлены плоскоклеточные опухоли. В дополнение к химиотерапии на основе препаратов платины (99%) пациенты чаще всего получали пеметрексед (38%), гемцитабин (25%), таксаны (24%) и бевацизумаб (14%). 22% пациентов получали предшествующую поддерживающую терапию. Мутационный статус гена EGFR был неизвестен в более половины случаев (65%). Среди пациентов с известным мутационным статусом гена EGFR (n = 445) мутации EGFR были выявлены у 7,4% (n = 33). Информации о количестве пациентов с опухолями с транслокацией ALK получено не было.

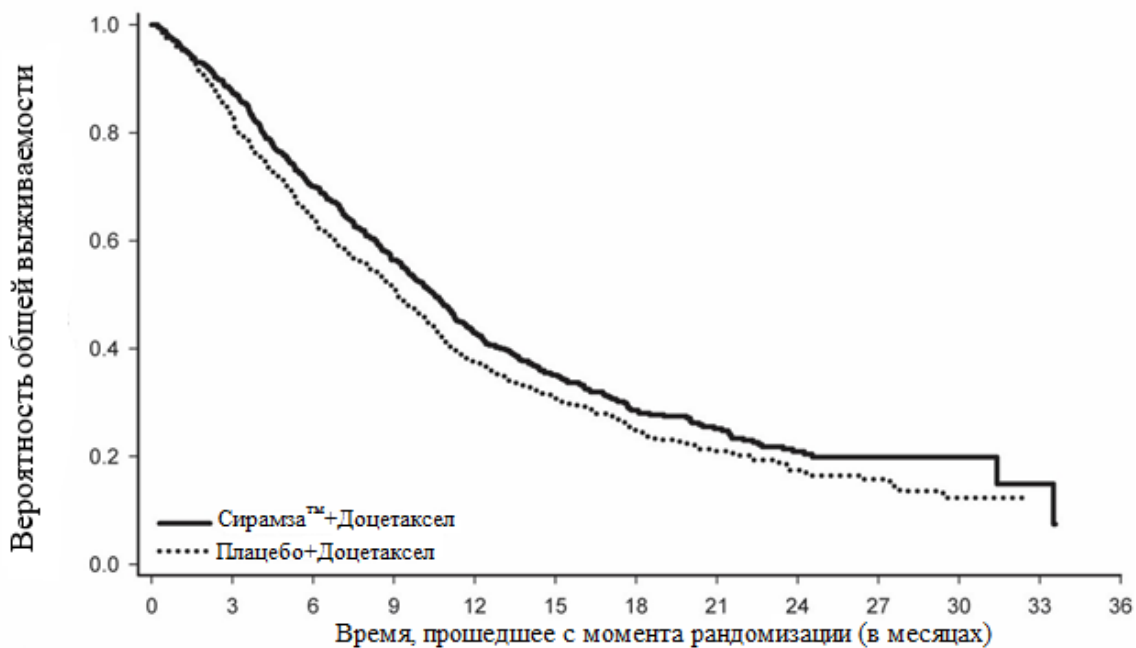
Общая частота ответов на лечение (полные ответы + частичные ответы) составляла 23% (95%-ный ДИ: 20; 26) в группе препарата Сирамза и доцетаксела и 14% (95%-ный ДИ: 11; 17) в группе плацебо и доцетаксела, p <0,001. Результаты эффективности представлены в таблице 5 и на рисунке 4.

Таблица 5: Результаты эффективности, полученные в исследовании REVEL

	Сирамза Доцетаксел N = 628	+ Плацебо Доцетаксел N = 625
Общая выживаемость		
Количество смертельных исходов (%)	428 (68%)	456 (73%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,86 (0,75; 0,98)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	0,024	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Количество рассматривавшихся событий (%) ^a	558 (89%)	583 (93%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,76 (0,68; 0,86)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	<0,001	

ДИ – доверительный интервал

^a – летальные исходы: 126 из 558 событий в группе пациентов препарата Сирамза и 109 из 583 событий в группе пациентов плацебо.



Статистический анализ выживаемости

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

Рисунок 4 Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера в исследовании REVEL

Колоректальный рак

Эффективность препарата Сирамза оценивалась в исследовании RAISE (NCT01183780), международном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов с мКРР, у которых во время или после терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидином было выявлено прогрессирование заболевания. В исследование RAISE вовлекались пациенты с ФС по шкале ECOG 0 или 1, у которых заболевание начало прогрессировать не позднее чем через 6 месяцев после последней инфузии в рамках терапии первой линии. Пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы на внутривенные инфузии препарата Сирамза в дозе 8 мг/кг или плацебо в комбинации с режимом FOLFIRI: внутривенная инфузия иринотекана в дозе 180 мг/м² в течение 90 минут и одновременно внутривенная инфузия фолиниевой кислоты в дозе 400 мг/м² в течение 120 минут, с последующим внутривенным болюсным введением фторурацила в дозе 400 мг/м² в течение 2-4 минут, за которым следует непрерывная внутривенная инфузия фторурацила в дозе 2400 мг/м² продолжительностью 46 - 48 часов. Циклы терапии в обеих группах повторялись каждые 2 недели. В случае прекращения применения одного или нескольких компонентов терапии из-за нежелательных реакций пациентам было разрешено продолжать лечение другими компонентами терапии до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Рандомизация проводилась со стратификацией по географическим регионам, мутационному статусу гена KRAS и времени до прогрессирования заболевания с момента начала терапии первой линии (<6 месяцев и ≥6 месяцев). Первичным критерием оценки эффективности была ОВ. Дополнительным критерием оценки эффективности была ВВП.

Процедуру рандомизации прошли в общей сложности 1072 пациента, 536 из них были включены в группу препарата Сирамза, а 536 - в группу плацебо. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания не различались в группах терапии. Медиана возраста пациентов равнялась 62 годам (от 21 года до 87 лет), 57% из них были мужчинами, 76% принадлежали к европеоидной расе, а 20% были азиатами, 49% имели ФС по шкале ECOG 0, у 49% были диагностированы опухоли с мутациями гена KRAS и в 24% случаев с момента начала терапии первой линии до выявления прогрессирования заболевания прошло меньше 6 месяцев. Во всех подгруппах пациентов, распределенных с учетом заранее определенных критериев стратификации, отмечался сопоставимый терапевтический эффект.

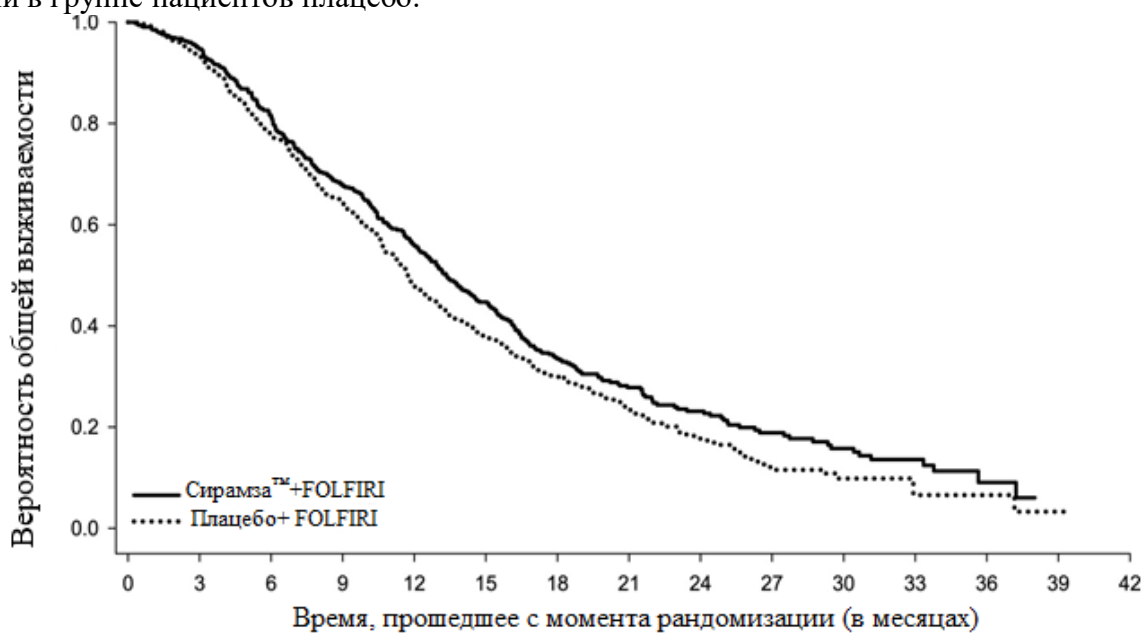
Результаты эффективности представлены в таблице 6 и на рисунке 5.

Таблица 6: Результаты эффективности, полученные в исследовании RAISE

	Сирамза + FOLFIRI N = 536	Плацебо + FOLFIRI N = 536
Общая выживаемость		
Количество смертельных исходов (%)	372 (69%)	397 (74%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,85 (0,73; 0,98)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	0,023	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Количество рассматривавшихся событий (%) ^a	476 (89%)	494 (93%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,79 (0,70; 0,90)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	<0,001	

ДИ – доверительный интервал

^a – летальные исходы: 73 из 476 событий в группе пациентов препарата Сирамза и 64 из 494 событий в группе пациентов плацебо.



Статистический анализ выживаемости

Сирамза™+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 общей выживаемости Каплана-Мейера в исследовании RAISE

Гепатоцеллюлярная карцинома

Эффективность препарата Сирамза оценивалась в исследовании REACH-2 (NCT02435433), международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

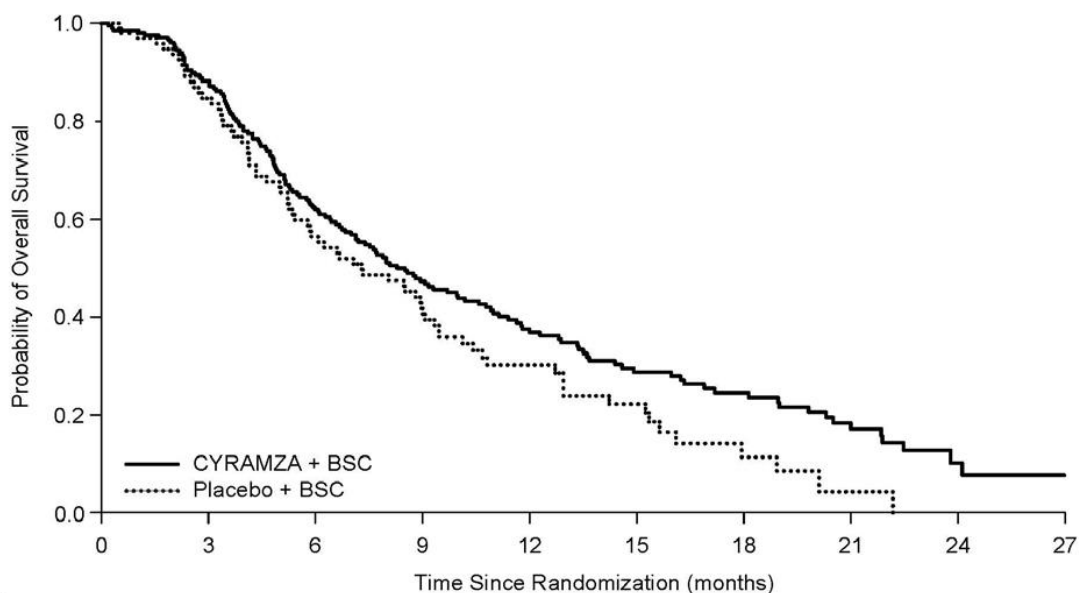
многоцентровом исследовании с участием пациентов с ГЦК на поздних стадиях и уровнем АФП ≥ 400 нг/мл, у которых заболевание прогрессировало во время или после курса терапии сорафенибом, или которые не переносили сорафениб. В исследование REACH-2 вовлекались пациенты с ФС по шкале ECOG 0 или 1, циррозом печени класса А по классификации Чайлд-Пью, ГЦК на стадии В согласно BCLC, которая более не подлежала локорегионарной терапии, или ГЦК на стадии С согласно BCLC. Пациенты в соотношении 2:1 были рандомизированы на внутривенные инфузии препарата Сирамза в дозе 8 мг/кг или плацебо один раз в 2 недели и продолжали лечение до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Рандомизация проводилась со стратификацией по географическим регионам, макрососудистой инвазии (да или нет) и ФС по шкале ECOG (0 или 1). Первичным критерием оценки эффективности была ОВ. Дополнительными критериями оценки эффективности были ВБП и ОЧО, определявшихся исследователем. Процедуру рандомизации прошли в общей сложности 292 пациента, 197 из них были включены в группу препарата Сирамза, а 95 - в группу плацебо. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания не различались в группах терапии. Медиана возраста пациентов равнялась 64 годам (от 26 до 88 лет), 80% принадлежали к мужскому полу, 50% были азиатами, 58% имели ФС по шкале ECOG 0, у 35% была выявлена макрососудистая инвазия, у 72% заболевание распространилось за пределы печени, 17% не переносили сорафениб, 37% страдали гепатитом В, а 26% - гепатитом С, 24% ранее сильно злоупотребляли алкоголем и 64% ранее проходили локорегионарную терапию. Результаты эффективности представлены в таблице 7 и рисунке 6.

Таблица 7: Результаты эффективности, полученные в исследовании REACH-2

	Сирамза + ОПТ N = 197	Плацебо + ОПТ N = 95
Общая выживаемость		
Количество смертельных исходов (%)	147 (75%)	74 (78%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	8,5 (7,0; 10,6)	7,3 (5,4; 9,1)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,71 (0,53; 0,95)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	0,020	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Количество рассматривавшихся событий (%) ^a	172 (87%)	86 (91%)
Медиана общей выживаемости в месяцах (95%-ный ДИ)	2,8 (2,8; 4,1)	1,6 (1,5; 2,7)
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	0,45 (0,34; 0,60)	
Значение p по стратифицированному логранговому критерию	<0,001	
Общая частота ответов на лечение^b		
Отношение рисков (95%-ный ДИ)	4,6% (1,7; 7,5)	1,1% (0;3,1)

ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия; ДИ – доверительный интервал

^a – летальные исходы: 26 из 172 событий в группе пациентов препарата Сирамза и 9 из 86 событий в группе пациентов плацебо.



Number at Risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
CYRAMZA + BSC	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Placebo + BSC	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

Рисунок 6 Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера в исследовании REACH-2

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика рамуцирумаба изучалась у пациентов с различными видами рака, которые получали дозы, равные 6-12 мг/кг, один раз в 2 или 3 недели. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, фармакокинетические характеристики рамуцирумаба не различаются у пациентов с различными видами рака. При применении доз от 8 мг/кг и выше системная экспозиция рамуцирумаба повышалась пропорционально дозе, и равновесные концентрации достигались примерно к 12-ой неделе.

Распределение

Средний (% коэффициент вариации [CV%]) объем распределения рамуцирумаба в равновесном состоянии (V_{ss}) составил 5,4 л (15%).

Элиминация

Средний клиренс рамуцирумаба (CV%) равнялся 0,015 л/ч (30%), а средний период полувыведения составил 14 дней (20%).

Особые группы пациентов

Возраст (19-88 лет), пол (68% мужчин), раса (70% европеоидов, 24% азиатов), почечная недостаточность (клиренс креатинина [ККр], рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, 15-89 мл/мин), легкие нарушения функции печени (общий билирубин в пределах ВГН, а АСТ > ВГН или общий билирубин в >1 - 1,5 раза выше ВГН и любое значение АСТ) или умеренные нарушения функции печени (общий билирубин в >1,5 - 3 раза выше ВГН) не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику рамуцирумаба. Влияние тяжелых нарушений функции печени (общий билирубин в >3 раз выше ВГН и любое значение АСТ) на фармакокинетику рамуцирумаба неизвестно.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных потенциальная канцерогенность или генотоксичность рамуцирумаба не изучалась. В экспериментах на животных ингибирование сигнального пути VEGFR2 приводило к изменению уровней гормонов, имеющих крайне важное

значение для беременности, а у обезьян было выявлено удлинение фолликулярной фазы цикла. В 39-недельном исследовании у самок обезьян, получавших рамуцирумаб, отмечалось дозозависимое усиление минерализации фолликул яичников.

У обезьян, получавших препарат в дозировках от 16 до 50 мг/кг (обеспечивающих экспозицию, в 0,7 – 5,5 раза превышающую таковую у человека при применении рекомендованной дозировки рамуцирумаба в режиме монотерапии), были выявлены побочные эффекты со стороны почек (гломерулонефрит).

У обезьян, которым выполнялось рассечение всей толщи кожи, разовая доза рамуцирумаба, обеспечивающая экспозицию препарата, примерно в 10 раз превышающую таковую у человека при применении рекомендованной дозировки рамуцирумаба в режиме монотерапии, не оказывала значительного отрицательного воздействия на процесс заживления раны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина моногидрохлорид

Глицин

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не следует назначать или смешивать препарат Сирамза с растворами декстрозы.

6.3. Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке, в защищенном от света месте, в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C.

Приготовленный раствор хранить не более 24 ч в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C или 4 ч при температуре ниже 30°C, при условии, что раствор готовился с соблюдением правил асептики.

Не замораживать! Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 10 или 50 мл препарата помещают во флаконы из прозрачного, бесцветного стекла, укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками и пластиковыми крышками.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Вскрытые флаконы подлежат утилизации, даже если был использован не весь объем Сирамзы. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Элай Лилли Восток С.А.

Юридический/фактический адрес: Air Centre 16, Ch.Des Coquelicots P.O. Box 580 OH-1214 Vernier/Geneva

Телефон: +41 (0)22 306 03 33; факс: +41 (0)22 306 04 70

www.lilly.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Элай Лилли Восток С.А.

Юридический адрес: г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, дом 100/4, 050000

Фактический адрес: г. Алматы, ул. Иванилова 21, 050059

Тел.: 8 727 2447 447; факс: 8 727 2442 851

lilly_safety_caraga@lilly.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

PK-ЛС-5N№022614

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 декабря 2016 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 29 декабря 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>