

CDS18DEZ19



CYRAMZA[®]
ramucirumabe

APRESENTAÇÕES

CYRAMZA é apresentado na forma de solução para diluição injetável para uso intravenoso, em frasco-ampola de vidro transparente tipo I, contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém: 10 mg de ramucirumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

CYRAMZA, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, que tenham apresentado progressão da doença após quimioterapia com platina ou fluoropirimidina.

CYRAMZA, como agente isolado, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado (JGE), que tenham apresentado progressão da doença após quimioterapia com platina ou fluoropirimidina, nos quais o tratamento com paclitaxel não é apropriado.

CYRAMZA, em combinação com docetaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células metastático ou localmente avançado que tenham apresentado progressão da doença, e que já tenham apresentado falha com quimioterapia prévia baseada em platina. CYRAMZA, em combinação com FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e 5-fluoruracila), é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático que tenham apresentado progressão da doença após terapia prévia com bevacizumabe, oxaliplatina e fluoropirimidina.

CYRAMZA, como agente isolado, é indicado no tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular que tenham alfa-fetoproteína (AFP) ≥ 400 ng/mL, após terapia prévia com sorafenibe.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer Gástrico

Ramucirumabe em combinação com paclitaxel

O Estudo RAINBOW foi um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego de CYRAMZA mais paclitaxel *versus* placebo mais paclitaxel, que randomizou (1:1) 665 pacientes com câncer gástrico metastático ou localmente avançado incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica que receberam quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina anteriormente. Os pacientes deveriam apresentar progressão da doença durante ou dentro de 4 meses após a última dose da terapia de primeira linha. Os pacientes também deveriam apresentar o *performance status* (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. A randomização foi estratificada pela região geográfica, tempo de progressão desde o início da terapia de primeira linha (< 6 meses *versus* ≥ 6 meses) e mensurabilidade da doença.

Os pacientes foram randomizados para receber uma infusão intravenosa de CYRAMZA 8 mg/Kg (N=330) ou placebo (N=335) a cada 2 semanas (nos dias 1 e 15) de um ciclo de 28 dias. Pacientes em ambos os braços receberam paclitaxel 80 mg/m² por infusão intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias. Antes da administração de cada dose de paclitaxel, os pacientes deveriam ter a função hepática e hematopoiética adequada. A dose de paclitaxel foi permanentemente reduzida em incrementos de 10 mg/m² para um máximo de duas reduções de dose para toxicidade hematológica de

Grau 4 ou toxicidade não hematológica relacionada ao paclitaxel de Grau 3. A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida global e a medida de resultado de eficácia de apoio foi a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva.

As características basais e demográficas foram similares entre os braços de tratamento. A faixa etária mediana foi de 61 anos de idade; 71% dos pacientes eram do sexo masculino; 61% eram brancos, 35% asiáticos; o PS do ECOG foi 0 para 39% dos pacientes, 1 para 61% dos pacientes; 78% dos pacientes tiveram doença mensurável; 79% dos pacientes tiveram câncer gástrico e 21% tiveram adenocarcinoma de JGE. Dois terços dos pacientes apresentaram progressão da doença durante a terapia de primeira linha (67%) e 25% dos pacientes receberam terapia em combinação com platina/fluoropirimidina com antraciclina.

A sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva foram melhoradas de forma estatisticamente significativa em pacientes randomizados para receber CYRAMZA mais paclitaxel comparado a pacientes randomizados para receber placebo mais paclitaxel. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudo randomizado de CYRAMZA mais paclitaxel versus placebo mais paclitaxel em câncer gástrico

	CYRAMZA + paclitaxel N=330	Placebo + paclitaxel N=335
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	256 (78%)	260 (78%)
Mediana – meses (IC de 95%)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,81 (0,68; 0,96)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	0,017	
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (%)	279 (85%)	296 (88%)
Mediana – meses (IC de 95%)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,64 (0,54; 0,75)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	< 0,001	
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)		
Taxa – porcentagem (IC de 95%)	28 (23; 33)	16 (13; 20)
Valor de p CMH estratificado	< 0,001	

Abreviações: IC = intervalo de confiança, CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*, RC = resposta completa, RP = resposta parcial.

Ramucirumabe como agente isolado

O Estudo REGARD foi um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, multicêntrico de CYRAMZA mais a melhor terapia de suporte (MTS) versus placebo mais MTS que randomizou (2:1) 355 pacientes com câncer gástrico metastático ou localmente avançado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que receberam quimioterapia contendo fluoropirimidina ou platina anteriormente. A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida global e a medida de resultado de eficácia de apoio foi a sobrevida livre de progressão. Os pacientes deveriam apresentar progressão da doença dentro de 4 meses após a última dose da terapia de primeira linha para doença metastática ou localmente avançada ou dentro de 6 meses após a última dose da terapia adjuvante. Os pacientes também deveriam apresentar o *performance status* (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Os pacientes receberam infusão intravenosa de solução de CYRAMZA 8 mg/Kg (N=238) ou placebo (N=117) a cada 2 semanas. A randomização foi estratificada pela perda de peso nos 3 meses anteriores ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), região geográfica e local do tumor primário (gástrico versus JGE).

As características basais e demográficas foram similares entre os braços de tratamento. A faixa etária mediana foi de 60 anos de idade; 70% dos pacientes eram do sexo masculino; 77% eram brancos, 16% asiáticos; o PS do ECOG foi 0 para 28% dos pacientes e 1 para 72% dos pacientes; 91% dos pacientes tiveram doença mensurável; 75% dos pacientes tiveram câncer gástrico e 25% tiveram adenocarcinoma de JGE. A maioria dos pacientes (85%) apresentou progressão da doença durante ou após a terapia de primeira linha da doença metastática. A quimioterapia prévia para câncer gástrico consistiu de terapia

em combinação com platina/fluoropirimidina (81%), regimes contendo fluoropirimidina sem platina (15%) e regimes contendo platina sem fluoropirimidina (4%). No Estudo REGARD, os pacientes receberam uma mediana de 4 doses (faixa de 1-34) de CYRAMZA ou uma mediana de 3 doses (faixa de 1-30) de placebo.

A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram aumentadas de forma estatisticamente significativa em pacientes randomizados para receber CYRAMZA, quando comparado a pacientes randomizados para receber placebo. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estudo randomizado de CYRAMZA mais a melhor terapia de suporte (MTS) versus placebo mais MTS em câncer gástrico

	CYRAMZA N=238	Placebo N=117
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	179 (75%)	99 (85%)
Mediana – meses (IC de 95%)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Razão de risco (IC de 95%)	0,78 (0,60; 0,998)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	0,047	
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (%)	199 (84%)	108 (92%)
Mediana – meses (IC de 95%)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Razão de risco (IC de 95%)	0,48 (0,38; 0,62)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	< 0,001	

Abreviações: IC = intervalo de confiança.

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)

O Estudo REVEL foi multinacional, randomizado, duplo-cego, com CYRAMZA mais docetaxel versus placebo mais docetaxel, 1.253 pacientes randomizados (1:1) com CPNPC com progressão da doença durante ou após terapia prévia à base de platina para doença localmente avançada ou metastática. A principal medida de eficácia foi a sobrevida global e as medidas de suporte de resultados de eficácia foram a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva. Os pacientes também deveriam apresentar ECOG PS de 0 ou 1. Os pacientes foram randomizados para receber CYRAMZA 10 mg/Kg ou placebo por infusão intravenosa, em associação com o docetaxel 75 mg/m², ambos a cada 21 dias. Centros na Ásia Oriental administraram uma dose reduzida de docetaxel de 60 mg/m² a cada 21 dias. Os pacientes que descontinuaram o tratamento combinado, por causa de eventos adversos atribuídos a CYRAMZA/placebo ou docetaxel foram autorizados a continuar a monoterapia com o outro componente do tratamento até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. A randomização foi estratificada por região geográfica, sexo, terapia de manutenção anterior e ECOG PS.

As características demográficas e basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A idade média foi de 62 anos; 67% dos pacientes eram homens; 82% eram brancos e 13% eram asiáticos; 32% apresentavam ECOG PS 0; 73% tinham histologia não-escamosa e 26% tinham histologia escamosa. Em adição à quimioterapia com platina (99%), as terapias anteriores mais comuns foram pemetrexede (38%), gencitabina (25%), taxano (24%) e bevacizumabe (14%). Vinte e dois por cento dos pacientes receberam terapia de manutenção anterior. O status EGFR do tumor era desconhecido para a maioria dos pacientes (65%). Onde o status EGFR do tumor era conhecido (n=445), 7,4% foram positivos para a mutação EGFR (n=33). Não foram coletados dados relacionados ao status de rearranjo tumoral ALK. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram aumentadas de forma estatisticamente significativa em pacientes randomizados para receber CYRAMZA mais docetaxel em comparação com os pacientes randomizados para receber placebo mais docetaxel. A taxa de resposta objetiva (resposta completa + resposta parcial) foi de 23% (IC 95%: 20, 26) para CYRAMZA mais docetaxel e 14% (IC 95%: 11, 17) para placebo mais docetaxel, valor de p < 0,001. Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Estudo randomizado de CYRAMZA mais docetaxel versus placebo mais docetaxel no câncer de pulmão de não pequenas células

	CYRAMZA + docetaxel N=628	Placebo + docetaxel N=625
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	428 (68%)	456 (73%)
Mediana – meses (IC de 95%)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Razão de risco (IC de 95%)	0,86 (0,75; 0,98)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	0,024	
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (%)	558 (89%)	583 (93%)
Mediana – meses (IC de 95%)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Razão de risco (IC de 95%)	0,76 (0,68; 0,86)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	< 0,001	

Abreviações: IC = intervalo de confiança.

Câncer Colorretal (CCR)

O Estudo RAISE foi multinacional, randomizado, duplo-cego, de CYRAMZA mais FOLFIRI *versus* placebo mais FOLFIRI, em pacientes com CCR metastático, que tiveram progressão da doença durante ou após terapia prévia com bevacizumabe, oxaliplatina e uma fluoropirimidina. Os pacientes também deveriam apresentar ECOG PS de 0 ou 1 e ter a progressão da doença no prazo de até 6 meses após a última dose de terapia de primeira linha. Um total de 1.072 pacientes foram randomizados aleatoriamente (1:1) para receber uma infusão intravenosa de 8 mg/Kg de CYRAMZA (N=536) ou placebo (N=536), em combinação com FOLFIRI: irinotecano 180 mg/m², administrado por via intravenosa durante 90 minutos e ácido folínico 400 mg/m², administrado por via intravenosa, simultaneamente, por mais 120 minutos; seguido por *bolus* de 400 mg/m² de 5-fluoruracila por via intravenosa ao longo de 2 a 4 minutos; seguido de 2.400 mg/m² de 5-fluoruracila, administrado por via intravenosa por infusão contínua durante 46 a 48 horas. Os ciclos de tratamento nos dois braços foram repetidos a cada 2 semanas. Os pacientes que descontinuaram um ou mais componentes do tratamento devido a um evento adverso foram autorizados a continuar o tratamento com o(s) outro(s) componente(s) do tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A principal medida de eficácia foi a sobrevida global e a medida de suporte de eficácia foi sobrevida livre de progressão. A randomização foi estratificada por região geográfica, status de KRAS do tumor e tempo para progressão da doença após o início do tratamento de primeira linha (< 6 meses *versus* ≥ 6 meses).

As características demográficas e basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A idade média foi de 62 anos; 57% dos pacientes eram homens; 76% eram brancos e 20% asiáticos; 49% apresentavam ECOG PS 0; 49% dos pacientes tinham tumores KRAS mutados; e 24% dos pacientes tiveram < 6 meses de tempo para a progressão da doença após o início do tratamento de primeira linha. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram aumentadas de forma estatisticamente significativa em pacientes randomizados para receber CYRAMZA mais FOLFIRI em comparação com os pacientes randomizados para receber placebo mais FOLFIRI. O efeito do tratamento foi consistente em todos os fatores de estratificação pré-especificados. Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Estudo randomizado de CYRAMZA mais FOLFIRI *versus* placebo mais FOLFIRI no CCR metastático

	CYRAMZA + FOLFIRI N=536	Placebo + FOLFIRI N=536
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	372 (69%)	397 (74%)
Mediana – meses (IC de 95%)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Razão de risco (IC de 95%)	0,85 (0,73; 0,98)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	0,023	
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (%)	476 (89%)	494 (92%)
Mediana – meses (IC de 95%)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)

Razão de risco (IC de 95%)	0,79 (0,70; 0,90)
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	< 0,001

Abreviações: IC = intervalo de confiança.

Câncer Hepático (HCC)

REACH-2 foi um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, multicêntrico de CYRAMZA em conjunto com o melhor tratamento de suporte (MTS) *versus* placebo mais MTS, que randomizou pacientes com HCC avançado que tiveram progressão da doença em terapia ou após terapia prévia com sorafenibe, ou que foram intolerantes ao sorafenibe e tinham ECOG PS de 0 ou 1. Os pacientes elegíveis eram *Child-Pugh* A. Além disso, os pacientes eram do estágio B do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) e já não eram passíveis de terapia locorregional, ou eram do estágio C do BCLC. Um total de 292 pacientes foram randomizados (2:1) para receber uma infusão intravenosa de CYRAMZA de 8 mg/kg (N=197) ou placebo (N=95).

Para os pacientes do REACH-2 foi requerido ter uma alfa-fetoproteína (AFP) basal elevada, definida como ≥ 400 ng/mL para ser recrutado. Este limiar de AFP foi determinado com base nos resultados de sobrevida global (OS) de análises pré-especificadas do REACH - um estudo clínico pivotal previamente concluído em pacientes com HCC. Embora o estudo REACH não tenha cumprido o seu objetivo principal de demonstrar um benefício de sobrevida com CYRAMZA em comparação a placebo para a população geral de pacientes (OS HR=0,866; IC 95%: 0,717, 1,046; p=0,139), no subgrupo de pacientes com um patamar de AFP ≥ 400 ng/mL, o tratamento com CYRAMZA levou a uma melhora na OS (HR=0,674; IC 95%: 0,508, 0,895; p=0,0059). O subgrupo de pacientes com AFP basal < 400 ng/mL não apresentou um benefício de sobrevida (OS HR=1,093; IC 95%: 0,836, 1,428; p=0,5059).

No REACH-2, as medidas de resultados de eficácia incluíram a sobrevida global, a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR). Os sintomas da doença foram avaliados usando o instrumento de Avaliação Funcional de Terapia do Câncer (FACT) – Índice de Sintomas Hepatobiliares (FHSI-8), para avaliar a falta de energia, náusea, dor, perda de peso, dor nas costas, fadiga, icterícia e dor de estômago. A deterioração clinicamente significativa foi pré-especificada como uma diminuição de ≥ 3 pontos na pontuação do índice. A randomização foi estratificada por região geográfica, invasão macrovascular (sim *versus* não) e ECOG PS (0 *versus* 1).

Dados demográficos iniciais e características da doença (N=292): a mediana de idade foi de 64 anos; 80% dos pacientes eram homens; 50% asiáticos; 58% tinham ECOG PS 0 e 35% dos pacientes tinham invasão macrovascular, 17% eram intolerantes ao sorafenibe, 37% tinham hepatite B, 26% tinham hepatite C, 24% tinham uso prévio significativo de álcool e 64% tinham terapia locorregional prévia.

A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão demonstraram melhora estatisticamente significativa para pacientes randomizados para receber CYRAMZA, em comparação com pacientes randomizados para receber placebo. A taxa de resposta objetiva foi numericamente maior. Os resultados de eficácia do REACH-2, incluindo OS e PFS, foram consistentes com os do subgrupo REACH AFP ≥ 400 ng/mL.

Para a pontuação total do FHSI-8, foi observada uma tendência para um atraso na deterioração dos sintomas da doença em pacientes randomizados para receber CYRAMZA, em comparação com os pacientes randomizados para receber placebo. O tempo para a deterioração dos sintomas da doença foi maior nos pacientes tratados com CYRAMZA em comparação aos pacientes tratados com placebo para os sintomas de náusea, dor, perda de peso, fadiga e dor nas costas, e similares para os sintomas de dor de estômago, falta de energia e icterícia.

Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Estudo randomizado de CYRAMZA com MTS versus placebo com MTS em câncer hepatocelular (REACH-2)

	CYRAMZA N=197	Placebo N=95
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	147 (75%)	74 (78%)
Mediana – meses (IC de 95%)	8,5 (7,0; 10,6)	7,3 (5,4; 9,1)
Razão de risco (IC de 95%)	0,71 (0,53; 0,95)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	0,020	
Taxa de sobrevida global % (IC de 95%)		
12 meses	36,8 (29,8; 43,8)	30,3 (20,8; 40,3)
18 meses	24,5 (18,0; 31,6)	11,3 (4,6; 21,5)
24 meses	10,2 (4,6; 18,3)	0
Sobrevida livre de progressão		
Número de eventos (%)	172 (87%)	86 (91%)
Mediana – meses (IC de 95%)	2,8 (2,8; 4,1)	1,6 (1,5; 2,7)
Razão de risco (IC de 95%)	0,45 (0,34; 0,60)	
Valor de p <i>Log-rank</i> estratificado	< 0,001	
Tempo para a deterioração dos sintomas da doença		
Número de eventos (%)	101	42
Mediana – meses (IC de 95%)	3,7 (2,8; 4,4)	2,8 (1,6; 2,9)
Razão de risco (IC de 95%)	0,80 (0,55; 1,17)	
Taxa de resposta objetiva (CR + PR)		
(IC de 95%)	4,6% (1,7; 7,5)	1,1% (0,0; 3,1)
CR, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
PR, n (%)	9 (4,6%)	1 (1,1%)
SD, n (%)	109 (55,3%)	36 (37,9%)

Abreviações: IC = intervalo de confiança, CR = resposta completa, PR = resposta parcial, SD = doença estável.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

ramucirumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano do tipo IgG1 que se liga especificamente ao receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). Ramucirumabe tem um peso molecular aproximado de 147 kDa. Ramucirumabe é produzido em células de mamíferos NS0 geneticamente modificadas.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: o receptor 2 do FCEV é o mediador chave da angiogênese induzida pelo FCEV. Ramucirumabe é um anticorpo humano receptor-alvo que se liga especificamente ao receptor 2 do FCEV e bloqueia a ligação do FCEV-A, FCEV-C e FCEV-D. Como resultado, ramucirumabe inibe a ativação do ligante estimulado pelo receptor 2 do FCEV e os seus componentes de sinalização em cascata, incluindo proteínas quinases de ativação mitogênica p44/p42, neutralizando a proliferação e a migração ligante-induzida das células endoteliais humanas.

Propriedades farmacocinéticas

Baseado na análise da farmacocinética da população, as características farmacocinéticas de ramucirumabe são similares entre os pacientes com os vários tipos de câncer.

Absorção: CYRAMZA é somente para administração intravenosa.

Distribuição: o volume médio [% coeficiente de variação (CV%)] de distribuição de ramucirumabe em estado estável foi 5,4 L (15%).

Baseado em dados *in vitro* e estudos não clínicos *in vivo* com um anticorpo substituto, espera-se o início de ação do medicamento dentro de horas após a aplicação; entretanto, a eficácia terapêutica é observada ao longo do tempo.

Eliminação: baseado na abordagem da farmacocinética da população, o *clearance* médio de ramucirumabe foi 0,015 L/h (30%) e a meia vida média foi de 14 dias (20%).

Farmacocinética em populações especiais

A análise da farmacocinética da população sugeriu que a idade, o sexo e a etnia não tinham efeito na farmacocinética de ramucirumabe.

Pacientes idosos: baseado nos resultados da análise da farmacocinética da população, não houve diferença na exposição ao ramucirumabe em pacientes ≥ 65 anos de idade comparado a pacientes < 65 anos de idade.

Pacientes com insuficiência renal: baseado nos resultados da análise da farmacocinética da população, a exposição ao ramucirumabe foi similar em pacientes com insuficiência renal leve [*clearance* de creatinina calculado (CrCl) ≥ 60 a < 90 mL/min], insuficiência renal moderada (CrCl ≥ 30 a < 60 mL/min) ou insuficiência renal grave (CrCl ≥ 15 a < 30 mL/min) em relação aos pacientes com função renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min).

Insuficiência hepática: baseado nos resultados da análise da farmacocinética da população, a exposição ao ramucirumabe foi similar em pacientes com insuficiência hepática leve [bilirrubina total $> 1,0$ - $1,5$ vezes o limite superior do valor normal (LSN) e qualquer valor de AST (TGO), ou bilirrubina total $\leq 1,0$ LSN e AST (TGO) $> \text{LSN}$] ou insuficiência hepática moderada [bilirrubina total $> 1,5$ - $3,0$ vezes o LSN e qualquer valor de AST (TGO)] comparada aos pacientes com função hepática normal [bilirrubina total e AST (TGO) $\leq \text{LSN}$]. Não estavam disponíveis dados de farmacocinética para pacientes com insuficiência hepática grave [bilirrubina total > 3 vezes o LSN e qualquer valor de AST (TGO)].

CONTRAINDICAÇÕES

CYRAMZA é contraindicado para pacientes que tenham histórico de reação de hipersensibilidade grave ao ramucirumabe ou a qualquer outro ingrediente usado na formulação.

CYRAMZA é contraindicado se existir evidência radiológica de que o câncer de pulmão tem uma cavidade ou se o câncer de pulmão estiver perto dos grandes vasos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tumores decorrentes de alterações nos genes EGFR e ALK

Pacientes com tumores decorrentes de alterações nos genes EGFR e ALK devem ser tratados com CYRAMZA somente nos casos em que ocorrer progressão da doença após tratamento específico para estas mutações.

Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs)

ETAs graves, incluindo infarto do miocárdio, parada cardíaca, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral foram relatados nos estudos clínicos incluindo 1,7% de 236 pacientes que receberam CYRAMZA como agente isolado para câncer gástrico no Estudo REGARD. Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que apresentam ETA grave.

Hipertensão

Uma incidência aumentada de hipertensão grave ocorreu em pacientes recebendo CYRAMZA comparado ao placebo. No Estudo REGARD, a incidência foi de 8% em pacientes recebendo CYRAMZA como agente isolado quando comparado a 3% para placebo, e para a população combinada nos Estudos REACH-2 e REACH (AFP ≥ 400 ng/mL), a incidência foi 13% para CYRAMZA como agente isolado quando comparado a 4% para placebo. A incidência foi de 15% em pacientes recebendo CYRAMZA mais paclitaxel quando comparado a 3% para placebo mais paclitaxel; em pacientes recebendo CYRAMZA mais docetaxel a incidência foi de 6% quando comparado a 2% para placebo mais docetaxel; e em pacientes recebendo CYRAMZA mais FOLFIRI, a incidência foi de 11% quando comparado a 3% para placebo mais FOLFIRI. Na maioria dos casos, a hipertensão foi controlada utilizando o tratamento anti-hipertensivo padrão. A hipertensão preexistente deve ser controlada antes de iniciar o tratamento com ramucirumabe. O monitoramento da pressão arterial é recomendado ao longo da terapia. Suspender temporariamente CYRAMZA no caso de hipertensão grave até que seja controlada com tratamento médico. Descontinuar permanentemente CYRAMZA caso a hipertensão clinicamente significativa não possa ser controlada com terapia anti-hipertensiva (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Reações relacionadas à infusão

Antes de instituir as recomendações de pré-medicação nos estudos clínicos de CYRAMZA, as reações relacionadas à infusão (RRIs) ocorreram em 6 de 37 pacientes (16%), incluindo dois eventos graves. A maioria dos eventos ocorreu durante ou após a primeira ou segunda infusão de ramucirumabe. Monitorar

os pacientes durante a infusão quanto a sinais de reações de hipersensibilidade com equipamento de reanimação prontamente disponível. Os sintomas incluíram rigidez/tremores, dor de costas/espasmos, dores e/ou apertos no peito, calafrios, rubor, dispneia, respiração ruidosa, hipóxia e parestesia. Em casos graves, os sintomas incluíram broncoespasmos, taquicardia supraventricular e hipotensão. Descontinuar imediatamente e permanentemente CYRAMZA no caso de RRs de Grau 3 ou 4 (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Perfurações gastrointestinais

CYRAMZA é uma terapia antiangiogênica e pode aumentar o risco de perfurações gastrointestinais. Casos de perfurações gastrointestinais foram relatados em pacientes tratados com ramucirumabe. No estudo REGARD, 2 dos 236 pacientes (0,8%) que receberam CYRAMZA como agente isolado tiveram perfuração gastrointestinal. No estudo RAINBOW, a incidência de perfuração gastrointestinal foi aumentada em pacientes que receberam CYRAMZA mais paclitaxel (1,2%) quando comparado aos pacientes que receberam placebo mais paclitaxel (0,3%). No estudo REVEL, a incidência de perfurações gastrointestinais foi de 1% para CYRAMZA mais docetaxel e 0,3% para placebo mais docetaxel. No estudo RAISE, a incidência de perfurações gastrointestinais foi de 1,7% para CYRAMZA mais FOLFIRI e 0,6% para placebo mais FOLFIRI (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que apresentarem perfurações gastrointestinais.

Sangramento grave

CYRAMZA é uma terapia antiangiogênica e pode aumentar o risco de sangramento grave. No Estudo REGARD, a incidência de sangramento grave foi de 3,4% para CYRAMZA e 2,6% para placebo. No estudo RAINBOW, a incidência de sangramento grave foi de 4,3% para CYRAMZA mais paclitaxel e 2,4% para placebo mais paclitaxel. Hemorragia gastrointestinal grave foi relatada em pacientes que apresentam câncer gástrico tratados com ramucirumabe em combinação com paclitaxel, e em pacientes com câncer colorretal tratados com ramucirumabe em combinação com FOLFIRI. Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que apresentarem sangramento de Grau 3 ou 4.

Dificuldade da cicatrização de feridas

O impacto de ramucirumabe não foi avaliado em pacientes com feridas sérias ou que não cicatrizam. Em um estudo conduzido em animais, ramucirumabe não comprometeu a cicatrização de feridas. No entanto, tendo em vista que CYRAMZA é uma terapia antiangiogênica e pode ter o potencial de afetar adversamente a cicatrização de feridas, o tratamento com CYRAMZA deve ser suspenso antes de cirurgia programada. A decisão de retomar o tratamento com CYRAMZA após a intervenção cirúrgica deve ser baseada no julgamento clínico de cicatrização adequada das feridas. Caso um paciente desenvolva complicações na cicatrização da ferida durante a terapia, descontinuar CYRAMZA até a cicatrização total da ferida.

Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR)

A SLPR foi relatada com uma taxa < 0,1% em estudos clínicos com CYRAMZA. Confirmar o diagnóstico de SLPR com ressonância magnética e descontinuar CYRAMZA em pacientes que desenvolverem SLPR. Os sintomas podem desaparecer ou melhorar em questão de dias, embora alguns pacientes com SLPR possam apresentar sequelas neurológicas contínuas ou morte. Casos de SLPR, incluindo casos fatais, foram raramente reportados em pacientes que receberam ramucirumabe. Os sintomas de SLPR incluíram convulsão, dor de cabeça, náusea/vômito, cegueira e alteração de consciência associada ou não à hipertensão. O diagnóstico de SLPR pode ser confirmado por imagem cerebral (por exemplo, imagem de ressonância magnética). Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que apresentarem SLPR (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática

Utilizar CYRAMZA com cautela em pacientes com cirrose hepática grave (*Child-Pugh B* ou *C*), cirrose com encefalopatia hepática, ascites clinicamente significativas em razão de cirrose ou síndrome hepatorenal. Utilizar somente se os benefícios potenciais do tratamento superarem os riscos potenciais de insuficiência hepática progressiva nesses pacientes. Em pacientes com câncer hepático e cirrose hepática, a encefalopatia hepática foi reportada em uma taxa mais alta em pacientes tratados com ramucirumabe comparado aos pacientes tratados com placebo (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Fístula

Pacientes tratados com CYRAMZA podem apresentar um risco aumentado no desenvolvimento de fístula. O tratamento com CYRAMZA deve ser descontinuado em pacientes que apresentarem fístula.

Proteinúria, incluindo síndrome nefrótica

No estudo RAISE, proteinúria grave ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com CYRAMZA mais FOLFIRI quando comparado aos pacientes que receberam placebo mais FOLFIRI. Proteinúria grave foi relatada em 3% dos pacientes tratados com CYRAMZA mais FOLFIRI [incluindo 3 casos (0,6%) de síndrome nefrótica] comparado a 0,2% dos pacientes tratados com placebo mais FOLFIRI. Monitorar a proteinúria através de *dipstick* urinário e/ou razão creatinina urinária proteica para o desenvolvimento de agravamento de proteinúria durante o tratamento com CYRAMZA. Interromper CYRAMZA para níveis de proteína na urina de 2 ou mais gramas ao longo de 24 horas. Reiniciar CYRAMZA em dose reduzida quando o nível de proteína na urina retornar para menos de 2 gramas ao longo de 24 horas. Interromper permanentemente CYRAMZA para níveis de proteína na urina superiores a 3 gramas ao longo de 24 horas ou presença de síndrome nefrótica (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Disfunção da tireoide

Monitorar a função da tireoide durante o tratamento com CYRAMZA. No estudo RAISE, a incidência de hipotireoidismo reportado como um evento adverso foi de 2,6% nos pacientes tratados com CYRAMZA mais FOLFIRI e 0,9% nos pacientes tratados com placebo mais FOLFIRI.

Toxicologia não clínica

Não foram realizados estudos em animais para testar ramucirumabe quanto ao potencial de carcinogenicidade, genotoxicidade ou danos à fertilidade. Nos macacos cinomolgos, a patologia anatômica revelou efeitos adversos nas placas epifisárias de crescimento (espessamento e osteocondropatia) em todas as doses testadas (5-50 mg/Kg). A dose semanal mais baixa testada em macacos cinomolgos é 1,2 vezes a dose recomendada de CYRAMZA como agente isolado (8 mg/Kg a cada 2 semanas). Foi demonstrado que a inibição da sinalização de FCEV2 em modelos animais resultou em alterações nos níveis hormonais críticos para a gravidez e, em macacos, um aumento da duração do ciclo folicular. Em um estudo de 39 semanas em animais, as fêmeas de macacos tratadas com ramucirumabe apresentaram aumentos de mineralização folicular do ovário, de forma dose-dependente.

Imunogenicidade

Em 25 estudos clínicos, 94/3.059 (3,1%) dos pacientes tratados com CYRAMZA apresentaram teste positivo para anticorpos antiramucirumabe decorrentes do tratamento utilizando o ensaio enzimático imunoabsorvente (ELISA). Os anticorpos neutralizantes foram detectados em 14 dos 94 pacientes que apresentaram teste positivo para anticorpos antiramucirumabe decorrentes do tratamento. No geral, houve uma baixa incidência de anticorpos antiramucirumabe decorrentes do tratamento e anticorpos neutralizantes entre os pacientes tratados com ramucirumabe, e não houve correlação com os resultados de segurança nesses pacientes. Não houve relação entre imunogenicidade e reação relacionada à infusão ou eventos adversos decorrentes do tratamento.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de CYRAMZA nos pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foram conduzidos estudos para determinar os efeitos de ramucirumabe na capacidade de dirigir e usar máquinas.

Uso durante a gravidez, amamentação e em pessoas com potencial reprodutivo

Gravidez categoria C - não foram conduzidos estudos em animais especificamente para avaliar o efeito do ramucirumabe na reprodução de fêmeas e desenvolvimento fetal. Não há dados disponíveis sobre o uso de ramucirumabe em mulheres grávidas para informar qualquer risco associado à sua utilização. Os modelos animais ligam angiogênese, FCEV e receptor 2 do FCEV à aspectos críticos da reprodução da fêmea, desenvolvimento embrionário e desenvolvimento pós-natal. Com base no mecanismo de ação de ramucirumabe (ver **Propriedades farmacodinâmicas**), existe o potencial de causar danos ao feto. O ramucirumabe irá inibir a angiogênese e pode potencialmente resultar em efeitos adversos durante a gravidez e desenvolvimento pós-natal.

Evitar o uso de ramucirumabe em mulheres grávidas e usar somente caso o benefício potencial à mãe justifique o risco potencial ao feto. Informar às mulheres férteis, grávidas ou que engravidaram durante o tratamento, sobre os riscos potenciais de ramucirumabe ao feto e por seguir com a gravidez. Aconselhar as mulheres a usarem contraceptivos para evitar engravidar enquanto recebem ramucirumabe e por pelo menos 3 meses após a última dose de ramucirumabe (ver **Toxicologia não clínica**).

Não foram conduzidos estudos para avaliar o impacto de ramucirumabe na produção de leite, sua presença no leite materno ou seus efeitos no recém-nascido lactente.

Não se sabe se ramucirumabe é excretado no leite humano. A IgG humana é excretada no leite humano e, em razão dos riscos potenciais ao recém-nascido lactente, se for amamentar, recomenda-se descontinuar a amamentação ou descontinuar ramucirumabe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Paclitaxel

Não foram observadas interações medicamentosas entre ramucirumabe e paclitaxel. A farmacocinética do paclitaxel não foi afetada quando coadministrado com ramucirumabe e a farmacocinética de ramucirumabe não foi afetada quando coadministrado com paclitaxel.

Docetaxel

A farmacocinética do docetaxel não foi afetada quando coadministrado com ramucirumabe.

Irinotecano

As farmacocinéticas do irinotecano e seu metabólito ativo, SN-38, não foram afetadas quando coadministrado com ramucirumabe.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre CYRAMZA e plantas medicinais, álcool, nicotina e exames laboratoriais e não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos devem ser armazenados em um refrigerador entre 2 e 8°C até o momento da utilização. O prazo de validade é de 24 meses quando os frascos são armazenados nesta temperatura e na caixa original protegida da luz.

Mantenha o frasco na caixa externa para protegê-lo da luz. **NÃO CONGELAR OU AGITAR** o frasco. A estabilidade química e física da solução para infusão com cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada durante 24 horas quando conservada entre 2 e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão de CYRAMZA deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C. **NÃO CONGELAR OU AGITAR** a solução de infusão de ramucirumabe.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter de 2 a 8°C por até 24 horas.

CYRAMZA está disponível como solução para diluição injetável em frasco-ampola de uso único de 10 mL ou 50 mL. CYRAMZA é uma solução estéril, livre de conservante, límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarela sem partículas visíveis. Cada frasco contém 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) ou 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL). Após a diluição e preparação, ramucirumabe é administrado como infusão intravenosa. O pH é de 5,7-6,3.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Não administrar ramucirumabe por *push* ou *bolus* em injeção intravenosa.

Utilize somente solução de cloreto de sódio (0,9%) estéril para injeção como diluente. Não utilize dextrose como diluente.

Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença subjacente ou até uma toxicidade inaceitável.

Câncer Gástrico

Ramucirumabe como agente isolado

A dose recomendada de ramucirumabe como agente isolado é 8 mg/Kg a cada 2 semanas, administrada por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos (velocidade máxima de infusão de 25 mg/min).

Ramucirumabe em combinação com paclitaxel

A dose recomendada de ramucirumabe é 8 mg/Kg administrada por infusão intravenosa antes de paclitaxel, durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Administrar paclitaxel a 80 mg/m² por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias. Os critérios a serem atendidos antes de cada administração de paclitaxel são fornecidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Critérios a serem atendidos antes de cada administração de paclitaxel

	Critérios
Neutrófilos	Dia 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Dias 8 e 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Plaquetas	Dia 1: $\geq 100 \times 10^9/L$ Dias 8 e 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirrubina	$\leq 1,5$ vezes o limite superior do valor normal (LSN)
AST (TGO)/ALT (TGP)	Sem metástases hepáticas: ALT (TGP)/AST (TGO) ≤ 3 vezes o LSN Metástases hepáticas: ALT (TGP)/AST (TGO) ≤ 5 vezes o LSN

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)

Ramucirumabe em combinação com docetaxel

A dose recomendada de ramucirumabe é 10 mg/Kg administrada por infusão intravenosa antes da infusão de docetaxel, durante aproximadamente 60 minutos no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Administrar docetaxel 75 mg/m² por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos no dia 1 de um ciclo de 21 dias (verificar a bula local de docetaxel para as instruções de pré-medicação e administração de dose).

Câncer Colorretal (CCR)

A dose recomendada de ramucirumabe é 8 mg/Kg administrada por infusão intravenosa antes da infusão de FOLFIRI, durante aproximadamente 60 minutos a cada duas semanas (para os componentes do FOLFIRI, verificar a bula local para as instruções de pré-medicação e administração de dose).

Câncer Hepático (HCC)

A dose recomendada de ramucirumabe é 8 mg/Kg administrada por infusão intravenosa, durante aproximadamente 60 minutos a cada duas semanas (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** para uso em pacientes com insuficiência hepática).

Pré-medicação

Antes de cada infusão de CYRAMZA, pré-mediar todos os pacientes com um antagonista H1 de histamina (por exemplo: difenidramina) via intravenosa.

Caso o paciente apresente uma reação relacionada à infusão de Grau 1 ou 2, também pré-mediar com dexametasona (ou equivalente) e paracetamol, antes de cada infusão de CYRAMZA (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Ajustes de dose

Reações relacionadas à infusão: reduzir a taxa de infusão de ramucirumabe em 50% para a duração da infusão e todas as infusões subsequentes, caso o paciente apresente RRI de Grau 1 ou 2 [conforme os critérios de terminologia comum para eventos adversos (CTCEA) do *National Cancer Institute* (NCI)] (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Descontinuar imediatamente e permanentemente CYRAMZA no caso de RRI de Grau 3 ou 4 (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Hipertensão: monitorar a pressão arterial durante o tratamento com ramucirumabe e tratar conforme clinicamente indicado. Suspender temporariamente CYRAMZA no caso de hipertensão grave até que seja controlada por tratamento médico. Descontinuar permanentemente CYRAMZA no caso de hipertensão grave que não pode ser controlada com terapia anti-hipertensiva (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Complicações na cicatrização de feridas: suspender CYRAMZA antes de cirurgia programada até que a ferida esteja completamente cicatrizada (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Eventos tromboembólicos arteriais, perfuração gastrointestinal ou sangramento de grau 3 ou 4: descontinuar permanentemente CYRAMZA (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR): descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que sofrem da síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Proteinúria: monitorar o desenvolvimento ou agravamento de proteinúria durante a terapia com ramucirumabe. Caso o nível de proteína na urina seja $\geq 2+$, realizar uma coleta de urina de 24 horas. Descontinuar temporariamente a administração de CYRAMZA, caso o nível de proteína na urina seja ≥ 2 g/24 horas. Retomar o tratamento em nível de dose reduzido (ver Tabela 7), assim que o nível de proteína na urina retornar para < 2 g/24 horas. Uma segunda redução da dose (ver Tabela 7) é recomendada caso o nível de proteína na urina ≥ 2 g/24 horas ocorra novamente. Descontinuar permanentemente a terapia com CYRAMZA, caso o nível de proteína na urina seja > 3 g/24 horas ou no quadro de síndrome nefrótica.

Tabela 7 - Reduções da dose de ramucirumabe para proteinúria

Dose inicial de ramucirumabe	Redução da primeira dose para:	Redução da segunda dose para:
8 mg/Kg	6 mg/Kg	5 mg/Kg
10 mg/Kg	8 mg/Kg	6 mg/Kg

Paclitaxel: as reduções das doses de paclitaxel podem ser aplicadas com base no grau de toxicidade apresentada pelo paciente. Para toxicidade hematológica de Grau 4 NCI-CTCEA ou toxicidade não hematológica relacionada ao paclitaxel de Grau 3, recomenda-se reduzir a dose de paclitaxel em 10 mg/m² de todos os ciclos seguintes. Uma segunda redução de 10 mg/m² é recomendada caso essas toxicidades persistam ou ocorram novamente. Vide informações de prescrição de paclitaxel para obter recomendações de administração e dose adicional. Ver informações de prescrição de paclitaxel para exigências de pré-medicação.

Modo de Usar

1. Preparar a solução de infusão utilizando técnica asséptica para garantir a esterilidade da solução preparada.

2. Cada frasco é destinado a uso único. Inspeccionar o conteúdo dos frascos quanto a material particulado e descoloração (ver **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** para descrição) antes da diluição. Caso material particulado ou descolorações sejam identificados, descartar o frasco.

3. Calcular a dose e o volume necessários de ramucirumabe para preparar a solução de infusão. Os frascos contêm 100 mg ou 500 mg como solução de 10 mg/mL de ramucirumabe. Diluir ramucirumabe conforme requerido para atingir um volume final de 250 mL. Utilizar somente solução de cloreto de sódio (0,9%) estéril para injeção como diluente.

No caso de uso de recipiente pré-preenchido de infusão intravenosa: baseado no volume calculado de ramucirumabe, remover o volume correspondente de solução de cloreto de sódio (0,9%) estéril para injeção do recipiente pré-preenchido de 250 mL de infusão intravenosa. Transferir assepticamente o volume calculado de ramucirumabe para o recipiente de infusão intravenosa. O volume final total no recipiente deve ser de 250 mL. O recipiente deve ser invertido lentamente para garantir a mistura adequada. NÃO CONGELAR OU AGITAR a solução de infusão. NÃO diluir com outras soluções ou realizar a co-infusão com outros eletrólitos ou medicações.

No caso de uso de recipiente vazio de infusão intravenosa: transferir assepticamente o volume calculado de ramucirumabe para o recipiente vazio de infusão intravenosa. Adicionar uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio (0,9%) estéril para injeção ao recipiente para atingir o volume total de 250 mL. O recipiente deve ser invertido lentamente para garantir a mistura adequada. NÃO CONGELAR OU AGITAR a solução de infusão. NÃO diluir com outras soluções ou realizar a co-infusão com outros eletrólitos ou medicações.

4. Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto ao material particulado antes da administração. Caso seja identificado material particulado, descartar a solução de infusão.

5. Descartar qualquer porção não utilizada de ramucirumabe restante no frasco, tendo em vista que o produto não contém conservantes.

6. Administrar via bomba de infusão. Uma linha de infusão separada deve ser utilizada para infusão e a linha deve ser lavada com solução de cloreto de sódio (0,9%) estéril para injeção ao final da infusão.

REAÇÕES ADVERSAS

Câncer Gástrico

Ramucirumabe em combinação com paclitaxel

A tabela seguinte fornece a frequência e gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe no RAINBOW, um estudo de câncer gástrico de Fase 3 de ramucirumabe em combinação com paclitaxel.

Frequência das reações adversas ao medicamento – Muito comum $\geq 10\%$. Consulte os Critérios NCI-CTCEA (Versão 4.0) para cada grau de toxicidade.

Tabela 8 - Reações adversas com uma taxa de incidência $\geq 5\%$ em pacientes recebendo ramucirumabe em combinação com paclitaxel para câncer gástrico

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Evento	ramucirumabe mais paclitaxel (N=327)		placebo mais paclitaxel (N=329)	
			Todos os Graus de Toxicidade (%)	Toxicidade de Grau ≥ 3 (%)	Todos os Graus de toxicidade (%)	Toxicidade de Grau ≥ 3 (%)
Alterações hematológicas e sistema linfático	Muito comum	Leucopenia	33,9	17,4	21,0	6,7
	Muito comum	Neutropenia	54,4	40,7	31,0	18,8
	Muito comum	Trombocitopenia	13,1	1,5	6,1	1,8
Alterações gastrointestinais	Muito comum	Diarreia	32,4	3,7	23,1	1,5
	Muito comum	Eventos hemorrágicos gastrointestinais ^a	10,1	3,7	6,1	1,5
	Muito comum	Estomatite	19,6	0,6	7,3	0,6
Alterações gerais e condições do local de administração	Muito comum	Fadiga/Astenia	56,9	11,9	43,8	5,5
	Muito comum	Edema Periférico	25,1	1,5	13,7	0,6
Alterações do metabolismo e nutricionais	Muito comum	Hipoalbuminemia	11,0	1,2	4,9	0,9
Alterações renais e urinárias	Muito comum	Proteinúria	16,8	1,2	6,1	0,0
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Epistaxe	30,6	0,0	7,0	0,0
Alterações vasculares	Muito comum	Hipertensão ^b	25,1	14,7	5,8	2,7

^a Termos preferenciais do MedDRA incluíram hemorragia anal, diarreia com sangue, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematêmese, hematoquesia, hemorragia hemorroidal, síndrome de Mallory-Weiss, melena, hemorragia esofágica, hemorragia do reto e hemorragia gastrointestinal superior.

^b Inclui cardiomiopatia hipertensiva.

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ de pacientes tratados com ramucirumabe mais paclitaxel no RAINBOW foram perfuração gastrointestinal (1,2% ramucirumabe mais paclitaxel *versus* 0,3% para placebo mais paclitaxel) e sepse (3,1% ramucirumabe mais paclitaxel *versus* 1,8% placebo mais paclitaxel).

Ramucirumabe como agente isolado

A tabela seguinte fornece a frequência e gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe no REGARD, um estudo de câncer gástrico de Fase 3 placebo-controlado, como agente isolado.

Frequência das reações adversas ao medicamento – Muito comum $\geq 10\%$; Comum $\geq 1\%$ e $< 10\%$. Consulte os critérios NCI-CTCEA (Versão 4.0) para cada grau de toxicidade.

Tabela 9 - Reações adversas com uma taxa de incidência $\geq 5\%$ em pacientes recebendo ramucirumabe como agente isolado para câncer gástrico

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Evento	ramucirumabe (N=236)		placebo (N=115)	
			Todos os Graus de Toxicidade (%)	Toxicidade de Graus 3-4 (%)	Todos os Graus de Toxicidade (%)	Toxicidade de Graus 3-4 (%)
Alterações gastrointestinais	Muito comum	Dor abdominal ^a	28,8	5,9	27,8	2,6
	Muito comum	Diarreia	14,4	0,8	8,7	1,7
Alterações do metabolismo e nutricionais	Comum	Hipocalemia	5,9	2,1	5,2	0,9
	Comum	Hiponatremia	5,5	3,4	1,7	0,9
Alterações do sistema nervoso	Comum	Dor de cabeça	9,3	0	3,5	0
Alterações vasculares	Muito comum	Hipertensão	16,1	7,6	7,8	2,6

^a Inclui dor hepática.

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe no REGARD foram neutropenia, eventos tromboembólicos arteriais, obstrução intestinal, epistaxe e erupção cutânea.

As reações adversas clinicamente relevantes (incluindo Grau ≥ 3) associadas à terapia antiangiogênica observadas nos pacientes tratados com ramucirumabe nos estudos clínicos foram proteinúria, reações relacionadas à infusão e perfurações gastrointestinais (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)

Ramucirumabe em combinação com docetaxel

A tabela seguinte fornece a frequência e gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe no REVEL, um estudo Fase 3 de ramucirumabe em combinação com docetaxel.

Frequência das reações adversas ao medicamento – Muito comum $\geq 10\%$. Consulte os Critérios NCI-CTCEA (Versão 4.0) para cada grau de toxicidade.

Tabela 10 - Reações adversas com uma taxa de incidência $\geq 5\%$ em pacientes recebendo ramucirumabe em combinação com docetaxel para CPNPC

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Evento	ramucirumabe mais docetaxel (N=627)		placebo mais docetaxel (N=618)	
			Todos os Graus de Toxicidade (%)	Toxicidade de Grau 3-4 (%)	Todos os Graus de toxicidade (%)	Toxicidade de Grau 3-4 (%)
Alterações hematológicas e sistema linfático	Muito comum	Neutropenia febril	15,9	15,9	10,0	10,0
	Muito comum	Neutropenia	55,0	48,8	46,0	39,8
	Muito comum	Trombocitopenia	13,4	2,9	5,2	0,6
Alterações gastrointestinais	Muito comum	Estomatite/ Inflamação na mucosa	36,7	7,0	19,3	2,1
Alterações oculares	Muito comum	Aumento da lacrimação	13,4	0,2	4,5	0,0
Alterações gerais e condições do local de administração	Muito comum	Fadiga/Astenia	54,7	14,0	50,0	10,5
	Muito comum	Edema periférico	16,3	0,0	8,6	0,3
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Epistaxe	18,5	0,3	6,5	0,2
Alterações vasculares	Muito comum	Hipertensão	10,8	5,6	4,9	2,1

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ de pacientes tratados com ramucirumabe mais docetaxel no REVEL foram hiponatremia (4,8% ramucirumabe mais docetaxel *versus* 2,4% para placebo mais docetaxel), proteinúria (3,3% ramucirumabe mais docetaxel *versus* 0,8% para placebo mais docetaxel) e perfuração gastrointestinal (1% ramucirumabe mais docetaxel *versus* 0,3% placebo mais docetaxel).

Câncer Colorretal (CCR)

Ramucirumabe em combinação com FOLFIRI

A tabela seguinte fornece a frequência e gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe no RAISE, um estudo Fase 3 de ramucirumabe em combinação com FOLFIRI.

Frequência das reações adversas ao medicamento – Muito comum $\geq 10\%$; Comum $\geq 1\%$ e $< 10\%$. Consulte os Critérios NCI-CTCEA (Versão 4.0) para cada grau de toxicidade.

Tabela 11 - Reações adversas com uma taxa de incidência $\geq 5\%$ em pacientes recebendo ramucirumabe em combinação com FOLFIRI para CCR

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Evento	ramucirumabe mais FOLFIRI (N=529)		placebo mais FOLFIRI (N=528)	
			Todos os Graus de Toxicidade (%)	Toxicidade de Grau ≥ 3 (%)	Todos os Graus de toxicidade (%)	Toxicidade de Grau ≥ 3 (%)
	Muito comum	Neutropenia	58,8	38,4	45,6	23,3

Alterações hematológicas e sistema linfático	Muito comum	Trombocitopenia	28,4	3,0	13,6	0,8
Alterações gastrointestinais	Muito comum	Eventos hemorrágicos gastrointestinais	12,3	1,9	6,8	1,1
	Muito comum	Estomatite	30,8	3,8	20,8	2,3
Alterações gerais e condições do local de administração	Muito comum	Edema periférico	20,4	0,2	9,1	0
Alterações do metabolismo e nutricionais	Comum	Hipoalbuminemia	5,9	1,1	1,9	0
Alterações renais e urinárias	Muito comum	Proteinúria ^a	17,0	3,0	4,5	0,2
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Epistaxe	33,5	0	15,0	0
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar	12,9	1,1	5,5	0,4
Alterações vasculares	Muito comum	Hipertensão	26,1	11,2	8,5	2,8

^a Inclui casos de síndrome nefrótica.

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ de pacientes tratados com ramucirumabe mais FOLFIRI no RAISE foi perfuração gastrointestinal (1,7% ramucirumabe mais FOLFIRI *versus* 0,6% placebo mais FOLFIRI).

Câncer Hepático (HCC)

Ramucirumabe como agente isolado

A tabela seguinte fornece a frequência e gravidade das reações adversas repostadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe com base em dados agrupados no REACH-2 (N=197) e REACH (pacientes com alfa-fetoproteína ≥ 400 ng/mL, N=119). REACH-2 e REACH foram estudos Fase 3 com agente isolado controlado por placebo para carcinoma hepatocelular.

Frequência das reações adversas ao medicamento – Muito comum $\geq 10\%$; Comum $\geq 1\%$ e $< 10\%$. Consulte os Critérios NCI-CTCEA (Versão 4.0) para cada grau de toxicidade.

Tabela 12 - Reações adversas com uma taxa de incidência $\geq 5\%$ em pacientes recebendo ramucirumabe como agente isolado baseado em dados agrupados do REACH-2 e REACH (pacientes com alfa-fetoproteína ≥ 400 ng/mL) para HCC

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Evento	ramucirumabe (N=316)		Placebo (N=223)	
			Todos os Graus de Toxicidade (%)	Toxicidade de Grau ≥ 3 (%)	Todos os Graus de toxicidade (%)	Toxicidade de Grau ≥ 3 (%)
Alterações hematológicas	Muito comum	Trombocitopenia	14,9	5,1	4,5	0,9

e sistema linfático	Comum	Neutropenia	7,0	2,5	0,9	0,4
Alterações gerais e condições do local de administração	Muito comum	Edema periférico	29,1	0,9	17,0	0
	Comum	Reações relacionadas à infusão	9,2	0,3	3,1	0
Alterações do metabolismo e nutricionais	Muito comum	Hipoalbuminemia	12,7	0,6	4,9	0,4
Alterações do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça	16,8	0,3	6,3	0,4
Alterações renais e urinárias	Muito comum	Proteinúria ^a	18,7	1,3	5,4	0
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Epistaxe	12,3	0,3	5,4	0
Alterações vasculares	Muito comum	Hipertensão	21,5	12,7	9,0	3,6

^a Inclui um caso de síndrome nefrótica.

Encefalopatia hepática é uma reação adversa ao medicamento reportada em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe (4,7% ramucirumabe *versus* 0,9% para placebo) que receberam ramucirumabe como agente isolado para carcinoma hepatocelular.

Dados espontâneos:

Os seguintes eventos adversos são baseados em relatos pós-comercialização:

Alterações hematológicas e sistema linfático:

Reação rara ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$): microangiopatia trombótica.

Alterações do sistema nervoso:

Reação rara ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$): síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível.

Neoplasia benigna, maligna e inespecífica:

Reação comum ($> 1\%$ e $< 10\%$): hemangioma.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:

Reação comum ($> 1\%$ e $< 10\%$): disfonia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Não há dados sobre a superdose em humanos. CYRAMZA foi administrado em doses de até 10 mg/Kg a cada duas semanas sem atingir a dose máxima tolerada.

Em caso de superdose, utilizar terapia de apoio. Não há antídoto conhecido à superdose de ramucirumabe.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.1260.0193

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Uso restrito a hospitais - Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/01/2020.