

CYRAMZA[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Solução para diluição injetável
10 mg/mL



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).

VIA INTRAVENOSA

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer Gástrico

CYRAMZA, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica (ligação do esôfago com estômago) 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 câncer gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, que tenham apresentado progressão da doença após quimioterapia com platina ou fluoropirimidina, nos quais o tratamento com paclitaxel não é apropriado.

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células

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 erlotinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células metastático, cujos tumores apresentam mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) do tipo deleções do éxon 19 ou mutações de substituição do éxon 21 (L858R).

Câncer Colorretal

CYRAMZA, em combinação com FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e 5-fluoruracila), é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal (segmento do intestino grosso e o reto) metastático que tenham apresentado progressão da doença após terapia prévia com bevacizumabe, oxaliplatina e fluoropirimidina.

Câncer Hepático

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

CYRAMZA é um medicamento utilizado para tentar bloquear o crescimento das células do tumor, fazendo com que o tumor diminua ou pare de crescer.

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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CYRAMZA não deve ser usado em pacientes alérgicos ao ramucirumabe ou a qualquer um dos componentes da fórmula do medicamento.

CYRAMZA não deve ser utilizado se existir evidência radiológica de que o câncer de pulmão tem uma cavidade ou se o câncer de pulmão estiver perto dos grandes vasos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

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 (obstrução das artérias) graves, incluindo infarto do miocárdio (ataque cardíaco), parada cardíaca, acidente vascular cerebral (derrame cerebral) e isquemia cerebral (redução localizada do fluxo sanguíneo ao cérebro) foram relatados nos estudos clínicos. Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que apresentam evento tromboembólico arterial grave.

A hipertensão (aumento da pressão sanguínea) preexistente deve ser controlada antes de iniciar o tratamento com CYRAMZA. 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 seção 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Reações relacionadas à infusão foram relatadas nos estudos clínicos com ramucirumabe. A maioria dos eventos ocorreu durante ou após a primeira ou segunda infusão de ramucirumabe. Os sintomas incluíram rigidez/tremores, dorsalgia (dor nas costas)/espasmos (contração involuntária do músculo), dores e/ou apertos no peito, calafrios, rubor (vermelhidão da pele), dispneia (falta de ar), respiração ruidosa, hipóxia (baixa concentração de oxigênio) e parestesia (adormecimento de partes do corpo). Em casos graves, os sintomas incluíram broncoespasmos (diminuição dos canais de ar no pulmão), taquicardia supraventricular (batimentos cardíacos acelerados) e hipotensão (diminuição da pressão sanguínea). Descontinuar imediatamente e permanentemente CYRAMZA no caso de reação relacionada à infusão (RRIs) de Grau 3 ou 4.

CYRAMZA é uma terapia antiangiogênica (terapia com um agente químico ou biológico que inibe ou reduz a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes) e pode aumentar o risco de perfurações gastrointestinais e sangramento grave. Hemorragia pulmonar grave foi relatada em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com CYRAMZA em combinação com erlotinibe. Descontinuar permanentemente CYRAMZA na presença de perfurações gastrointestinais e sangramento grave.

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico.

CYRAMZA é uma terapia antiangiogênica e pode ter o potencial de afetar adversamente a cicatrização de feridas, assim o tratamento com CYRAMZA deve ser suspenso antes de cirurgia programada.

Casos de síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), incluindo casos fatais, foram raramente reportados em pacientes que recebem ramucirumabe. Os sintomas de SLPR incluíram convulsão, dor de cabeça, náusea, vômito, cegueira, alteração de consciência associada ou não à hipertensão (aumento da pressão sanguínea). O diagnóstico de SLPR pode ser confirmado por imagem cerebral (imagem de ressonância magnética). Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que apresentarem SLPR (ver seção 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Utilizar CYRAMZA com cautela em pacientes com cirrose hepática (doença crônica do fígado) grave, cirrose com encefalopatia hepática (piora na função cerebral que ocorre quando o fígado não consegue mais remover

as substâncias tóxicas no sangue), ascites (acúmulo de líquido dentro da cavidade abdominal) clinicamente significativa em razão de cirrose ou síndrome hepatorenal (alteração da função renal que ocorre em pacientes com insuficiência hepática). 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 seção 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Durante o tratamento, os pacientes recebendo CYRAMZA devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca, e a suspensão do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolverem manifestações clínicas.

CYRAMZA pode apresentar um risco aumentado no desenvolvimento de fistula (passagem anormal permanente entre dois órgãos ou entre um órgão e seu exterior). O tratamento com CYRAMZA deve ser descontinuado em pacientes que apresentarem fistula.

Durante o tratamento com CYRAMZA, fazer monitoramento da proteinúria (proteína na urina) e função da tireoide.

Pacientes geriátricos com câncer de pulmão de não pequenas células com mutações ativadoras do EGFR, tratados com CYRAMZA em combinação com erlotinibe apresentaram uma incidência mais alta de eventos adversos de maior gravidade, e eventos adversos graves de todos os graus, em comparação com pacientes com menos de 70 anos de idade.

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

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

Evitar o uso de CYRAMZA em mulheres grávidas e usar somente caso o benefício potencial à mãe justifique o risco potencial ao feto (Gravidez Categoria C). 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.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

CYRAMZA 500 mg

Este medicamento contém 85 mg de sódio. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

Interações medicamentosas

Não foram observadas interações medicamentosas entre ramucirumabe e paclitaxel, ramucirumabe e docetaxel, ramucirumabe e erlotinibe e, ramucirumabe e irinotecano.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

O prazo de validade do medicamento nestas condições de armazenagem é de 36 meses.

A estabilidade química e física da solução para infusão com cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada durante 24 horas quando conservada entre 2°C 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°C e 8°C.

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

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.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia

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

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células

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).

Ramucirumabe em combinação com erlotinibe

A dose recomendada de ramucirumabe é 10 mg/Kg administrada por infusão intravenosa durante aproximadamente 60 minutos a cada duas semanas (verificar a bula local de erlotinibe para as instruções de administração). O status de mutação do EGFR deve ser determinado antes do início do tratamento com ramucirumabe e erlotinibe, usando um método de teste validado.

Câncer Colorretal

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

A dose recomendada de ramucirumabe é 8 mg/Kg administrada por infusão intravenosa, durante aproximadamente 60 minutos a cada duas semanas (ver seção 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? para uso em pacientes com insuficiência hepática).

Pré-medicação

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

Caso o paciente apresente uma reação relacionada à infusão de grau leve ou moderada, também pré-medicação com dexametasona (ou equivalente) e paracetamol, antes de cada infusão de CYRAMZA.

Ajustes de dose

Reduzir a taxa de infusão de ramucirumabe em 50% para a duração da infusão e todas as infusões subsequentes, caso o paciente apresente reação relacionada à infusão de grau leve ou moderada.

Monitorar a pressão arterial durante o tratamento com ramucirumabe e tratar conforme clinicamente indicado. Suspender temporariamente CYRAMZA no caso de hipertensão (aumento da pressão sanguínea) grave até que seja controlada por tratamento médico (ver seção 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Descontinuar permanentemente CYRAMZA em pacientes que sofrem da síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) (ver seção 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Monitorar o desenvolvimento ou agravamento de proteinúria (proteína na urina) durante a terapia com ramucirumabe. Descontinuar temporariamente a administração de CYRAMZA, caso o nível de proteína na urina seja ≥ 2 g/24 horas. Descontinuar permanentemente a terapia com CYRAMZA, caso o nível de proteína na urina seja > 3 g/24 horas ou no quadro de síndrome nefrótica (conjunto de sinais e sintomas decorrentes da perda excessiva de proteína pela urina).

As reduções das doses de paclitaxel podem ser aplicadas com base no grau de toxicidade apresentada pelo paciente.

Modo de Usar

Preparar a solução de infusão utilizando técnica asséptica para garantir a esterilidade da solução preparada. Cada frasco é destinado a uso único. Inspeccionar o conteúdo dos frascos quanto a material particulado e descoloração antes da diluição. Caso material particulado ou descolorações sejam identificados, descartar o frasco. 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 a 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.

Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto ao material particulado antes da administração. Caso seja identificado material particulado, descartar a solução de infusão. Descartar qualquer porção não utilizada de ramucirumabe restante no frasco, tendo em vista que o produto não contém conservantes. 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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A administração de CYRAMZA deve ser efetuada exclusivamente por profissionais da área de saúde devidamente habilitados e em estabelecimentos de saúde.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Câncer Gástrico

As reações adversas relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados no estudo clínico com **ramucirumabe em combinação com paclitaxel para câncer gástrico** são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia (diminuição das células de defesa do sangue), neutropenia [diminuição do número de neutrófilos (células brancas do sangue)], trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), diarreia, eventos hemorrágicos gastrointestinais [incluindo hemorragia anal, diarreia com sangue, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematêmese (vômito com sangue), hematoquezia (presença de sangue de cor viva nas fezes), hemorragia hemorroidal, síndrome de Mallory-Weiss (sangramento decorrente de ferida da mucosa da junção do esôfago e estômago), melena (fezes escuras com ou sem sangue visível e com odor), hemorragia esofágica, hemorragia do reto e hemorragia gastrointestinal superior], estomatite (feridas na boca), fadiga/astenia (cansaço/fraqueza), edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas), hipoalbuminemia (baixa concentração de albumina no corpo), proteinúria (proteína na urina), epistaxe (sangramento pelo nariz) e hipertensão (aumento da pressão sanguínea) [incluindo cardiomiopatia hipertensiva (alteração na estrutura e função do coração)].

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ de pacientes tratados com ramucirumabe mais paclitaxel para câncer gástrico foram perfuração gastrointestinal e sepse (resposta a infecção grave generalizada).

As reações adversas relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados no estudo clínico com **ramucirumabe como agente isolado para câncer gástrico** são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor abdominal (incluindo dor no fígado), diarreia e hipertensão (aumento da pressão sanguínea).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipocalcemia (baixa concentração de potássio no sangue), hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue) e dor de cabeça.

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ dos pacientes tratados no estudo clínico com ramucirumabe como agente isolado para câncer gástrico foram neutropenia [diminuição do número de neutrófilos (células brancas do sangue)], eventos tromboembólicos arteriais (obstrução das artérias), obstrução intestinal, epistaxe (sangramento pelo nariz) e erupção cutânea (feridas na pele).

As reações adversas clinicamente relevantes associadas à terapia antiangiogênica (terapia com um agente químico ou biológico que inibe ou reduz a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes) observadas nos pacientes tratados com ramucirumabe nos estudos clínicos foram proteinúria (proteína na urina), reações relacionadas à infusão e perfurações gastrointestinais.

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células

As reações adversas relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados no estudo clínico com **ramucirumabe em combinação com docetaxel para câncer de pulmão de não pequenas células** são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia [diminuição do número de neutrófilos (células brancas do sangue)], neutropenia febril, trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), estomatite (feridas na boca)/inflamação da mucosa, aumento da lacrimação, fadiga/astenia (cansaço/fraqueza), edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas), epistaxe (sangramento pelo nariz) e hipertensão (aumento da pressão sanguínea).

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ de pacientes tratados com ramucirumabe mais docetaxel foram hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue), proteinúria (proteína na urina) e perfuração gastrointestinal.

As reações adversas relatadas em pacientes tratados no estudo clínico com **ramucirumabe em combinação com erlotinibe para câncer de pulmão de não pequenas células** são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), neutropenia [diminuição do número de neutrófilos (células brancas do sangue)], anemia, diarreia, estomatite (feridas na boca), eventos hemorrágicos gastrointestinais [incluindo hemorragia anal, hemorragia hemorroidal, hematoquesia (presença de sangue de cor viva nas fezes), hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia retal, hemorragia intestinal pequena, melena (fezes escuras com ou sem sangue visível e com odor), hemorragia de úlcera duodenal e hemorragia gastrointestinal superior], edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas), infecções [as infecções de grau ≥ 3 mais comuns incluem pneumonia, celulite (infecção bacteriana da pele), paroníquia (infecção da pele ao redor das unhas), infecção de pele e infecção do trato urinário], dor de cabeça, proteinúria (proteína na urina), epistaxe (sangramento pelo nariz), alopecia (perda de cabelo ou de pelos) e hipertensão (aumento da pressão sanguínea).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sangramento gengival e eventos hemorrágicos pulmonares [incluindo hemoptise (tosse com sangue), hemorragia laríngea, hemotórax (presença de sangue entre o pulmão e a parede torácica) e hemorragia pulmonar].

Os eventos adversos graves mais comuns em pacientes que receberam ramucirumabe com erlotinibe foram pneumonia, celulite (infecção bacteriana da pele) e pneumotórax (presença de ar no espaço entre os pulmões e a parede torácica).

Câncer Colorretal

As reações adversas relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados no estudo clínico com **ramucirumabe em combinação com FOLFIRI para câncer colorretal** são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia [diminuição do número de neutrófilos (células brancas do sangue)], trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), eventos hemorrágicos gastrointestinais [incluindo hemorragia anal, diarreia com sangue, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematêmese (vômito com sangue), hematoquezia (presença de sangue de cor viva nas fezes), hemorragia hemorroidal, síndrome de Mallory-Weiss (sangramento decorrente de ferida da mucosa da junção do esôfago e estômago), melena (fezes escuras com ou sem sangue visível e com odor), hemorragia esofágica, hemorragia do reto e hemorragia gastrointestinal superior], estomatite (feridas na boca), edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas), proteinúria (proteína na urina) incluindo síndrome nefrótica (perda maciça de proteína na urina, que acarreta em complicações em outros órgãos do corpo), epistaxe (sangramento pelo nariz), síndrome de eritrodisestesia palmo plantar [eritema (lesões avermelhadas) doloroso, que atinge predominantemente palma das mãos e solas dos pés] e hipertensão (aumento da pressão sanguínea).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoalbuminemia (baixa concentração de albumina no corpo).

As reações adversas clinicamente relevantes relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ de pacientes tratados com ramucirumabe mais FOLFIRI foi perfuração gastrointestinal.

Câncer Hepático

As reações adversas relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados no estudo clínico com **ramucirumabe como agente isolado para câncer hepático** são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas), hipoalbuminemia (baixa concentração de albumina no corpo), dor de cabeça, proteinúria (proteína na urina) incluindo síndrome nefrótica (conjunto de sinais e sintomas decorrentes da perda excessiva de proteína pela urina), epistaxe (sangramento pelo nariz) e hipertensão (aumento da pressão sanguínea).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia [diminuição do número de neutrófilos (células brancas do sangue)] e reações relacionadas à infusão.

Encefalopatia hepática (piora na função cerebral que ocorre quando o fígado não consegue mais remover as substâncias tóxicas no sangue) é uma reação adversa ao medicamento reportada em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ dos pacientes tratados com ramucirumabe como agente isolado para câncer hepático.

As seguintes reações adversas são baseadas em relatos pós-comercialização:

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): microangiopatia trombótica [doença com obstrução de vasos pequenos caracterizada por acúmulo de plaquetas dentro do rim ou em várias partes do corpo, trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), lesão mecânica dos eritrócitos (células vermelhas no sangue)] e síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (síndrome caracterizada por cefaleia, alteração das funções mentais, convulsões e déficit visual associados a achados de imagem que traduzem edema cortical e subcortical de distribuição predominantemente posterior).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hemangioma (formação anormal de vasos sanguíneos na pele ou nos órgãos internos), disfonia (alteração na emissão vocal) e hipotireoidismo (alteração na produção de hormônios tireoidianos).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0193

Produzido por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Uso restrito a estabelecimentos de saúde. Venda sob prescrição.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2016	1995757/16-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2014	0725393/14-1	Registro de Produto Biológico Novo	22/02/2016	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
04/01/2018	0006892/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2016 24/10/2017	1851562/16-2 2143186/17-8	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	18/12/2017	VP: 1, 4, 6, 8 VPS: 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
07/02/2019	0118056/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2019	0118056/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2019	VP: 8 VPS: 9	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2019	0515900/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	1131468/18-1	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	03/06/2019	VP: 1, 6, 8 VPS: 1, 2, 8, 9	VP/ VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
18/07/2019	0630922/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2019	0630922/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2019	VP: APRESENTAÇÕES, COMPOSIÇÃO, 5 VPS: APRESENTAÇÕES, COMPOSIÇÃO, 7	VP/ VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
11/10/2019	2442294/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2019	2442294/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2019	VP: 4, 6, 8 VPS: 3, 5, 8, 9	VP/ VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2020	0167298/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2020	0167298/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2020	VP: 8 VPS: 9	VP/ VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
09/06/2020	1829043/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2019	1914869/19-1	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08/06/2020	VP: 1, 4, 6, 8 VPS: 1, 2, 5, 6, 8, 9	VP/ VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
25/09/2020	3283592/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2020	3283592/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2020	VP: 8 VPS: 9	VP/ VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/04/2021	1357376/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2021	1357376/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2021	VP: 8 VPS: 9	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
03/09/2021	3478741/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2021	3478741/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2021	VP: 4 VPS: 5	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
07/04/2022	1596863/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2022	1596863/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2022	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/03/2025	0318514/25-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2024	0396772/24-7	41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	16/12/2024	VP: 4, 5, DIZERES LEGAIS VPS: 5, 7, DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).
06/2026	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2025	1533949/25-1	70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	15/06/2026	VP: 5 VPS: 7	VP/VPS	Solução para diluição injetável contendo 100 mg de ramucirumabe em 10 mL (10 mg/mL) e 500 mg de ramucirumabe em 50 mL (10 mg/mL).