

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cyramza 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de ramucirumab.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de ramucirumab.

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de ramucirumab.

Ramucirumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano produzido em células de murino (NS0) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém aproximadamente 17 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém aproximadamente 85 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, e incolor a ligeiramente amarelada, com um pH de 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma gástrico

Cyramza em associação com paclitaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina (ver secção 5.1).

Cyramza está indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina ou fluoropirimidina, nos quais o tratamento em associação com paclitaxel não é apropriado (ver secção 5.1).

Carcinoma colorretal

Cyramza, em associação com FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e 5-fluorouracilo), está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma colorretal metastático (CCRm) com progressão da doença durante ou após quimioterapia anterior contendo bevacizumab, oxaliplatina e uma fluoropirimidina.

Carcinoma do pulmão de não pequenas células

Cyramza em associação com erlotinib está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma do pulmão de não pequenas células metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (ver secção 5.1).

Cyramza em associação com docetaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com progressão da doença após quimioterapia contendo platina.

Carcinoma hepatocelular

Cyramza está indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular avançado ou sem possibilidade de ressecção que apresentem uma alfa-fetoproteína sérica (AFP) ≥ 400 ng/ml e que tenham sido previamente tratados com sorafenib.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com ramucirumab deve ser iniciada e administrada sob a supervisão de um médico com experiência em Oncologia.

Posologia

Carcinoma gástrico e adenocarcinoma da junção gastroesofágica

Cyramza em associação com paclitaxel

A dose recomendada de ramucirumab é de 8 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, antes da administração de paclitaxel. A dose recomendada de paclitaxel é de 80 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante cerca de 60 minutos nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Antes de cada perfusão com paclitaxel, os doentes devem fazer um hemograma e análises bioquímicas para avaliar a função hepática. Os critérios a cumprir antes de cada administração de paclitaxel encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios a cumprir 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	$\leq 1,5$ x limite superior normal (LSN)
Aspartato aminotransferase (AST) /Alanina aminotransferase (ALT)	Sem metástases hepáticas: ALT/AST ≤ 3 x LSN Com metástases hepáticas: ALT/AST ≤ 5 x LSN

Cyramza em monoterapia

A dose recomendada de ramucirumab em monoterapia é de 8 mg/kg de 2 em 2 semanas.

Carcinoma colorretal

A dose recomendada de ramucirumab é de 8 mg/kg de 2 em 2 semanas administrada por perfusão intravenosa antes da administração de FOLFIRI. Antes da quimioterapia, os doentes devem fazer um hemograma. Os critérios a cumprir antes da administração de FOLFIRI encontram-se no Quadro 2.

Quadro 2: Critérios a cumprir antes da administração de FOLFIRI

	Critérios
Neutrófilos	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/l$
Toxicidade gastrointestinal relacionada com a quimioterapia	\leq Grau 1 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]</i>)

Carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC)

Cyramza em associação com erlotinib no tratamento do CPNPC com mutações ativadoras do EGFR
A dose recomendada de ramucirumab em associação com erlotinib é de 10 mg/kg a cada duas semanas.

O estado da mutação EGFR deve ser determinado antes do início do tratamento com ramucirumab e erlotinib utilizando um método de teste validado. Consultar no Resumo das Características do Medicamento de erlotinib a posologia e modo de administração de erlotinib.

Cyramza em associação com docetaxel para o tratamento do CPNPC após quimioterapia à base de platina

A dose recomendada de ramucirumab é de 10 mg/kg no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias, antes da administração de docetaxel. A dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante cerca de 60 minutos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Em doentes da Ásia Oriental, deve considerar-se uma dose inicial reduzida de docetaxel de 60 mg/m² no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Consultar no folheto informativo de docetaxel as recomendações sobre doses específicas.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

A dose recomendada de ramucirumab em monoterapia é de 8 mg/kg de 2 em 2 semanas.

Teste da alfa-fetoproteína (AFP) no CHC

Os doentes com CHC devem ser selecionados com base na concentração sérica de AFP ≥ 400 ng/ml através de um teste de AFP validado, antes do tratamento com ramucirumab (ver secção 5.1).

Duração do tratamento

Recomenda-se a manutenção do tratamento até à progressão da doença ou até à ocorrência de um nível inaceitável de toxicidade.

Medicação prévia

Recomenda-se a medicação prévia com um anti-histamínico H1 (por exemplo, difenidramina) antes da administração de ramucirumab. Se um doente tiver uma reação relacionada com a perfusão, classificada como sendo de Grau 1 ou 2, a pré-medicação deverá ser utilizada em todas as perfusões subsequentes. Se um doente tiver uma segunda reação relacionada com a perfusão (IRR) de Grau 1 ou 2, administrar dexametasona (ou um equivalente); depois, nas perfusões subsequentes, instituir pré-medicação com os seguintes medicamentos ou equivalentes: um anti-histamínico H1 intravenoso (por exemplo, cloridrato de difenidramina), paracetamol e dexametasona.

Consultar no folheto informativo de paclitaxel, dos componentes de FOLFIRI e de docetaxel, conforme for o caso, os requisitos de pré-medicação e informações adicionais.

Ajustes da posologia para ramucirumab

Reações relacionadas com a perfusão

A taxa de perfusão de ramucirumab deve ser reduzida em 50 % durante a perfusão e todas as perfusões subsequentes, se o doente tiver uma IRR de Grau 1 ou 2. O tratamento com ramucirumab deve ser imediatamente interrompido e descontinuado permanentemente, caso ocorra uma IRR de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.4).

Hipertensão

A pressão arterial dos doentes deverá ser monitorizada antes de cada administração de ramucirumab e tratada de forma clinicamente apropriada. A administração de ramucirumab deve ser temporariamente interrompida em caso de hipertensão grave, até que esteja controlada com tratamento médico. Em caso de hipertensão clinicamente significativa que não possa ser controlada com segurança com terapêutica anti-hipertensiva, o tratamento com Cyramza deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.4).

Proteinúria

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento ou agravamento de proteinúria durante o tratamento com ramucirumab. Se as proteínas na urina forem $\geq 2+$ numa tira reagente, deverá proceder-se à recolha da urina de 24 horas. O tratamento com ramucirumab deverá ser temporariamente interrompido, se o nível de proteínas na urina for ≥ 2 g/24 horas. Quando o nível de proteínas na urina regressar a um valor < 2 g/24 horas, o tratamento deverá ser retomado, mas com uma redução da dose (ver Quadro 3). Recomenda-se uma segunda redução da dose (ver Quadro 3), se voltar a surgir um nível de proteínas na urina ≥ 2 g/24 horas.

O tratamento com ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado, se o nível de proteínas na urina for > 3 g/24 horas ou em caso de síndrome nefrótica.

Quadro 3: Reduções da dose de ramucirumab em caso de proteinúria

Dose inicial de ramucirumab	Primeira redução da dose para	Segunda redução da dose para
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Cirurgia eletiva ou dificuldade na cicatrização de feridas

O tratamento com ramucirumab deverá ser temporariamente interrompido durante um período mínimo de 4 semanas antes de uma cirurgia eletiva. O tratamento com ramucirumab deverá ser temporariamente descontinuado em caso de dificuldade na cicatrização de uma ferida até que esta esteja completamente cicatrizada (ver secção 4.4).

Descontinuação permanente

O tratamento com ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado em caso de:

Acontecimentos tromboembólicos arteriais graves (ver secção 4.4).

Perfurações gastrointestinais (ver secção 4.4).

Hemorragia grave: Hemorragia de Grau 3 ou 4 de acordo com o NCI CTCAE (ver secção 4.4).

Desenvolvimento espontâneo de fístula (ver secção 4.4).

Encefalopatia hepática ou síndrome hepatorenal (ver secção 4.4).

Ajustes da dose de paclitaxel

Podem fazer-se reduções da dose de paclitaxel com base no grau de toxicidade verificado no doente. Para toxicidade hematológica NCI CTCAE = Grau 4 ou toxicidade não hematológica relacionada com paclitaxel NCI CTCAE = Grau 3, recomenda-se a redução da dose de paclitaxel em 10 mg/m² em todos os ciclos subsequentes. Se estas toxicidades persistirem ou voltarem a ocorrer, recomenda-se uma segunda redução de 10 mg/m².

Ajustes da dose de FOLFIRI

Podem fazer-se reduções dos componentes individuais de FOLFIRI tendo em conta toxicidades específicas. Os ajustes da dose de cada um dos componentes de FOLFIRI devem ser feitos de forma independente, segundo o Quadro 4. O Quadro 5 apresenta de forma detalhada o atraso ou redução das doses dos componentes de FOLFIRI no ciclo seguinte, com base no grau máximo de reações adversas medicamentosas (RAM) específicas.

Quadro 4: Redução da dose de FOLFIRI

Componente de FOLFIRI ^a	Dose			
	Dose inicial	-1	-2	-3
Irinotecano	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bólus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU perfusão	2400 mg/m ² durante 46 a 48 horas	2000 mg/m ² durante 46 a 48 horas	1600 mg/m ² durante 46 a 48 horas	1200 mg/m ² durante 46 a 48 horas

^a 5-FU = 5-fluorouracilo.

Quadro 5: Ajustes da dose dos componentes de FOLFIRI devido a RAM específicas

RAM	Grau NCI CTCAE	Ajuste da dose no 1º dia do ciclo subsequente à RAM	
Diarreia	2	Se a diarreia tiver recuperado para Grau ≤1, reduzir em um nível a dose de 5-FU. Em caso de diarreia recorrente de Grau 2, reduzir em um nível a dose de 5-FU e irinotecano.	
	3	Se a diarreia tiver recuperado para Grau ≤1, reduzir em um nível a dose de 5-FU e irinotecano.	
	4	Se a diarreia tiver recuperado para Grau ≤1, reduzir em dois níveis a dose de 5-FU e irinotecano. Se a diarreia de Grau 4 não tiver recuperado para Grau ≤1, suspender 5-FU e irinotecano por um período máximo de 28* dias até à recuperação para Grau ≤1.	
Neutropenia ou Trombocitopenia		<u>Os critérios hematológicos do Quadro 2 foram cumpridos</u>	<u>Os critérios hematológicos do Quadro 2 não foram cumpridos</u>
	2	Sem ajuste da dose.	Reduzir em um nível a dose de 5-FU e irinotecano.
	3	Reduzir em um nível a dose de 5-FU e irinotecano.	Adiar a administração de 5-FU e irinotecano por um período máximo de 28* dias até à recuperação para Grau ≤1, e depois reduzir em um nível a dose de 5-FU e irinotecano.
	4	Reduzir em dois níveis a dose de 5-FU e irinotecano.	Adiar a administração de 5-FU e irinotecano por um período máximo de 28* dias até à recuperação para Grau ≤1, e depois reduzir em dois níveis a dose de 5-FU e irinotecano.
Estomatite/Mucosite	2	Se a estomatite/mucosite tiver recuperado para Grau ≤1, reduzir em um nível a dose de 5-FU.	

		Em caso de estomatite recorrente de Grau 2, reduzir em dois níveis a dose de 5-FU.	
	3	Se a estomatite/mucosite tiver recuperado para Grau ≤ 1 , reduzir em um nível a dose de 5-FU. Se a estomatite/mucosite não tiver recuperado para Grau ≤ 1 , adiar a administração de 5-FU por um período máximo de 28* dias até à recuperação para Grau ≤ 1 , e depois reduzir em dois níveis a dose de 5-FU.	
	4	Suspender 5-FU por um período máximo de 28* dias até à recuperação para Grau ≤ 1 e depois reduzir em dois níveis a dose de 5-FU.	
Neutropenia febril		<u>Os critérios hematológicos do Quadro 2 foram cumpridos e a febre passou</u>	<u>Os critérios hematológicos do Quadro 2 não foram cumpridos e a febre passou</u>
		Reduzir em dois níveis a dose de 5-FU e irinotecano.	Adiar a administração de 5-FU e irinotecano por um período máximo de 28* dias até à recuperação para Grau ≤ 1 , e depois reduzir em dois níveis a dose de 5-FU e irinotecano. Considerar a utilização de um fator estimulador de colónias antes do ciclo seguinte.

*O período de 28 dias começa no 1º dia do ciclo subsequente à RAM.

Ajustes da dose de docetaxel

Podem fazer-se reduções da dose de docetaxel com base no grau de toxicidade verificado no doente. Nos doentes em que ocorrer neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante mais de 1 semana, reações cutâneas graves ou cumulativas, ou outras toxicidades não-hematológicas de Grau 3 ou 4 durante o tratamento com docetaxel, o tratamento deve ser suspenso até à resolução da toxicidade. Recomenda-se a redução da dose de docetaxel em 10 mg/m² em todos os ciclos subsequentes. Se estas toxicidades persistirem ou voltarem a ocorrer, recomenda-se uma segunda redução de 15 mg/m². Neste caso, o tratamento com docetaxel deve ser descontinuado nos doentes da Ásia Oriental com uma dose inicial de 60 mg/m² (ver Posologia).

Populações especiais

Idosos

Nos estudos principais houve evidência limitada de que os doentes com idade ≥ 65 anos têm um risco acrescido de acontecimentos adversos em comparação com os doentes com idade inferior a 65 anos. Não se recomenda qualquer redução da dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais com Cyramza em doentes com compromisso da função renal. Os dados clínicos sugerem que não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secções 4.4 e 5.2). Não se recomendam reduções da dose.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais com Cyramza em doentes com compromisso hepático. Os dados clínicos sugerem que não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não existem dados sobre a administração de ramucirumab em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2). Não se recomendam reduções da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cyramza em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica devido ao número limitado de dados.

Não existe utilização relevante de ramucirumab na população pediátrica nas indicações de carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica, adenocarcinoma do cólon e reto, carcinoma do pulmão e carcinoma hepatocelular.

Modo de administração

Cyramza é para utilização intravenosa. Após a diluição, Cyramza é administrado por perfusão intravenosa durante cerca de 60 minutos. Não administrar através de bólus intravenoso ou injeção intravenosa rápida. Para atingir a duração necessária da perfusão de aproximadamente 60 minutos, a taxa máxima de perfusão de 25 mg/minuto não deve ser ultrapassada, sendo preferível aumentar a duração da perfusão. O doente deve ser vigiado durante a perfusão relativamente ao aparecimento de sinais de reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4), devendo ser assegurada a disponibilidade de equipamentos de ressuscitação adequados.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em doentes com CPNPC, ramucirumab está contraindicado caso exista cavitação tumoral ou envolvimento tumoral dos grandes vasos (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Nos estudos clínicos foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATE) graves, por vezes fatais, incluindo enfarte do miocárdio, paragem cardíaca, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral. O ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado em doentes que sofram um ATE grave (ver secção 4.2).

Perfurações gastrointestinais

Ramucirumab é uma terapêutica antiangiogénica e pode aumentar o risco de perfurações gastrointestinais. Foram observados casos de perfuração gastrointestinal em doentes tratados com ramucirumab. O tratamento com ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado em doentes em que ocorram perfurações gastrointestinais (ver secção 4.2).

Hemorragia grave

Ramucirumab é uma terapêutica antiangiogénica e pode aumentar o risco de hemorragia grave. O ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado em doentes em que ocorram hemorragias de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2). Os parâmetros hematológicos e de coagulação devem ser monitorizados em doentes com predisposição para hemorragias e em doentes tratados com anticoagulantes ou outros medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia. Deve ser realizado o rastreio e o tratamento de varizes esofágicas, de acordo com a prática clínica habitual, em doentes com CHC e evidência de hipertensão portal ou história prévia de sangramento de varizes esofágicas, antes de se iniciar o tratamento com ramucirumab.

Foram notificados casos de hemorragia gastrointestinal grave, incluindo episódios fatais, em doentes com carcinoma gástrico tratados com ramucirumab em associação com paclitaxel e em doentes com CCRm tratados com ramucirumab em associação com FOLFIRI.

Hemorragia pulmonar no CPNPC

Os doentes com histologia escamosa têm um risco mais elevado de desenvolver hemorragia pulmonar grave, no entanto, no estudo REVEL não se observou um aumento de hemorragia pulmonar de Grau 5 em doentes com histologia escamosa tratados com ramucirumab. Os doentes com CPNPC com hemorragia pulmonar recente (> 2,5 ml ou sangue vermelho vivo), bem como os doentes com evidência de cavitação tumoral na linha de base, independentemente da histologia ou, ainda, os doentes com qualquer evidência de invasão ou envolvimento dos grandes vasos pelo tumor foram excluídos dos ensaios clínicos (ver secção 4.3). Doentes submetidos a qualquer terapêutica anticoagulante foram excluídos do ensaio clínico REVEL de CPNPC e doentes submetidos a qualquer terapêutica crónica com anti-inflamatórios não-esteroides ou antiagregantes plaquetários foram excluídos dos ensaios clínicos REVEL e RELAY de CPNPC. Foi permitida a utilização de aspirina em doses até 325 mg/dia (ver secção 5.1).

Reações relacionadas com a perfusão

Em estudos clínicos com ramucirumab foram notificadas reações relacionadas com a perfusão. A maioria dos episódios ocorreu durante ou na sequência de uma primeira ou segunda perfusão com ramucirumab. Durante a perfusão, os doentes devem ser observados em relação à ocorrência de sinais de hipersensibilidade. Os sintomas incluíram calafrios/tremores, dores dorso-lombares/espasmos, dor e/ou desconforto torácico, arrepios, rubor, dispneia, sibilos, hipoxia e parestesia. Em casos graves, os sintomas incluíram broncoespasmo, taquicardia supraventricular e hipotensão. Ramucirumab deverá ser imediata e permanentemente descontinuado em doentes que tenham uma reação relacionada com a perfusão de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

Hipertensão

Foi notificado um aumento da incidência de hipertensão grave em doentes tratados com ramucirumab em comparação com placebo. Na maioria dos casos, a hipertensão foi tratada com a terapêutica hipertensiva habitualmente utilizada. Os doentes com hipertensão não controlada foram excluídos dos ensaios: o tratamento com ramucirumab não deve ser iniciado nesses doentes até que, ou a menos que, a hipertensão pré-existente esteja controlada. Os doentes tratados com ramucirumab devem monitorizar a pressão arterial. Ramucirumab deve ser descontinuado temporariamente em caso de hipertensão grave, até que esta esteja controlada com tratamento médico. Ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado em doentes com hipertensão significativa do ponto de vista médico que não possa ser controlada com terapêutica anti-hipertensiva (ver secção 4.2).

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível

Casos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES), incluindo casos fatais, foram raramente reportados em doentes tratados com ramucirumab. Os sintomas de PRES podem incluir convulsão, dor de cabeça, náusea/vómito, cegueira ou consciência alterada, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES pode ser confirmado por imagem cerebral (por exemplo, ressonância magnética). Descontinue o tratamento com ramucirumab em doentes que apresentem PRES. A segurança de reiniciar ramucirumab em doentes que desenvolvem PRES e recuperam não é conhecida.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Cyramza.

Dificuldade na cicatrização de feridas

Não foi avaliado o efeito de ramucirumab em doentes com feridas graves ou que não cicatrizam. Num estudo com animais, ramucirumab não dificultou a cicatrização de feridas. No entanto, tendo em conta que ramucirumab é uma terapêutica anti-angiogénica e poderá ter potencial para afetar negativamente

a cicatrização de feridas, o tratamento com ramucirumab deve ser suspenso com um período mínimo de quatro semanas de antecedência em relação à data prevista para a cirurgia. A decisão de retomar o tratamento com ramucirumab após uma intervenção cirúrgica deve ser tomada com base na avaliação clínica da cicatrização adequada das feridas.

Se um doente desenvolver complicações de cicatrização de feridas durante o tratamento, ramucirumab deve ser descontinuado até que a ferida esteja completamente cicatrizada (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Ramucirumab deve ser utilizado com precaução em doentes com cirrose hepática grave (Child-Pugh B ou C), cirrose com encefalopatia hepática, ascite clinicamente significativa causada por cirrose, ou síndrome hepatorenal. Os dados de eficácia e segurança que existem disponíveis para estes doentes são muito limitados. Ramucirumab só deve ser utilizado nestes doentes se se considerar que os potenciais benefícios do tratamento justificam o risco potencial de falência hepática progressiva.

Em doentes com CHC, a encefalopatia hepática foi notificada mais frequentemente nos doentes tratados com ramucirumab em comparação com os doentes tratados com placebo (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de encefalopatia. Ramucirumab deve ser descontinuado permanentemente em caso de encefalopatia hepática ou síndrome hepatorenal (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca

Em dados agrupados de ensaios clínicos de ramucirumab, foi reportado insuficiência cardíaca com uma incidência numericamente superior em doentes tratados com ramucirumab em associação com uma variedade de regimes de quimioterapia, ou erlotinib, em comparação com doentes tratados apenas com quimioterapia ou erlotinib em monoterapia. Este aumento da incidência não foi observado em doentes tratados com ramucirumab em comparação com doentes tratados com placebo em ensaios clínicos em monoterapia. No contexto de pós-comercialização, foi observado insuficiência cardíaca para o ramucirumab, principalmente em associação com paclitaxel. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca durante o tratamento, e deve considerar-se a suspensão do tratamento se se desenvolverem sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca. Ver secção 4.8.

Fístula

Os doentes podem ter um risco acrescido de desenvolvimento de fístulas quando tratados com Cyramza. O tratamento com ramucirumab deverá ser descontinuado em doentes que desenvolvam fístulas (ver secção 4.2).

Proteinúria

Observou-se um aumento da incidência de proteinúria em doentes tratados com ramucirumab em comparação com doentes tratados com placebo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento ou agravamento de proteinúria durante o tratamento com ramucirumab. Se as proteínas na urina forem $\geq 2+$ numa tira reagente, deverá proceder-se à recolha da urina de 24 horas. O tratamento com ramucirumab deverá ser temporariamente interrompido, se o nível de proteínas na urina for ≥ 2 g/24 horas. Quando o nível de proteínas na urina regressar a um valor < 2 g/24 horas, o tratamento deverá ser retomado, mas com uma redução da dose. Recomenda-se uma segunda redução da dose, se voltar a surgir um nível de proteínas na urina ≥ 2 g/24 horas. O tratamento com ramucirumab deverá ser permanentemente descontinuado se o nível de proteínas na urina for > 3 g/24 horas ou em caso de síndrome nefrótica (ver secção 4.2).

Estomatite

Foi observado um aumento da incidência de estomatite em doentes tratados com ramucirumab em associação com quimioterapia em comparação com doentes tratados com placebo em associação com quimioterapia. Caso ocorra estomatite, deverá instituir-se rapidamente o tratamento sintomático.

Compromisso renal

Os dados de segurança disponíveis relativamente a doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina de 15 a 29 ml/min) tratados com ramucirumab são limitados (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes idosos com CPNPC

Observou-se uma tendência para uma menor eficácia com o aumento da idade em doentes com CPNPC avançado com progressão da doença após quimioterapia contendo platina tratados com ramucirumab mais docetaxel (ver secção 5.1). As comorbilidades associadas à idade avançada, o *performance status* e a tolerabilidade provável à quimioterapia devem, por isso, ser cuidadosamente avaliadas antes do início do tratamento em doentes idosos (ver secções 4.2 e 5.1).

Para o ramucirumab em associação com o erlotinib no tratamento de primeira linha do CPNP com mutações ativadoras no EGFR, os doentes com 70 anos ou mais de idade em comparação com os doentes com menos de 70 anos de idade apresentaram uma maior incidência de acontecimentos adversos de grau ≥ 3 e acontecimentos adversos graves de todos os graus.

Dieta restrita em sódio

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém aproximadamente 85 mg de sódio. Isso é equivalente a aproximadamente 4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações medicamentosas entre ramucirumab e paclitaxel. A farmacocinética de paclitaxel não foi afetada durante a administração concomitante de ramucirumab e a farmacocinética de ramucirumab não foi afetada durante a administração concomitante de paclitaxel. A farmacocinética de irinotecano e do seu metabolito ativo, SN-38, não foi afetada durante a administração concomitante de ramucirumab. A farmacocinética de docetaxel ou erlotinib não foi afetada durante a administração concomitante de ramucirumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com Cyramza e devem ser informadas sobre os perigos potenciais para a gravidez e o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos de contraceção eficazes durante e até três meses após a última dose do tratamento com ramucirumab.

Gravidez

Não há dados sobre a utilização de ramucirumab em mulheres grávidas. Os estudos com animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como a angiogénese é essencial para a manutenção da gravidez e para o desenvolvimento fetal, a inibição da angiogénese após a administração de ramucirumab poderá resultar em efeitos adversos na gravidez, incluindo no feto. Cyramza só deve ser utilizado se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial durante a gravidez. Se a doente engravidar durante o tratamento com ramucirumab, deverá ser informada sobre os riscos potenciais para a manutenção da gravidez e os riscos para o feto. Cyramza não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o ramucirumab é excretado no leite materno. Espera-se que a excreção no leite e a absorção oral sejam reduzidas. No entanto, uma vez que não se pode excluir o risco na amamentação de recém-nascidos/lactentes, deve interromper-se a amamentação durante o tratamento com Cyramza e por um período mínimo de 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de ramucirumab na fertilidade humana. É provável que a fertilidade fique comprometida nas mulheres durante o tratamento com ramucirumab com base em estudos com animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cyramza tem um efeito nulo ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes tiverem sintomas que afetem a sua capacidade de concentração e reação, devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves associadas ao tratamento com ramucirumab (quer em monoterapia, quer em associação com quimioterapia citotóxica) foram:

- Perfuração gastrointestinal (ver secção 4.4)
- Hemorragia gastrointestinal grave (ver secção 4.4)
- Acontecimentos tromboembólicos arteriais (ver secção 4.4)
- Síndrome da encefalopatia posterior reversível (ver secção 4.4)

As reações adversas observadas com maior frequência em doentes tratados com ramucirumab em monoterapia foram: edema periférico, hipertensão, diarreia, dor abdominal, cefaleias, proteinúria e trombocitopenia.

As reações adversas observadas com maior frequência em doentes tratados com ramucirumab em associação com quimioterapia foram: fadiga/astenia, neutropenia, diarreia, epistaxe e estomatite.

As reações adversas observadas com maior frequência em doentes tratados com ramucirumab em associação com erlotinib foram: infeções, diarreia, hipertensão, estomatite, proteinúria, alopecia e epistaxe.

Lista tabelada das reações adversas

Os Quadros 6 e 7 abaixo listam as reações adversas medicamentosas (RAMs) ocorridas em ensaios clínicos de fase III controlados por placebo associadas ao ramucirumab utilizado tanto para tratamento em monoterapia do carcinoma gástrico e CHC como em combinação com diferentes regimes de quimioterapia ou erlotinib para o tratamento do carcinoma gástrico, CCRm e CPNPC. As RAMs encontram-se listadas de acordo com as classes de sistemas-órgãos MedDRA.

Para a classificação da frequência das tabelas de ADR foi utilizada a seguinte convenção:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muito raros ($< 1/10\ 000$)
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Quadro 6: RAMs notificadas por doentes tratados com ramucirumab em monoterapia em ensaios clínicos de fase III (REGARD, REACH-2 e REACH doentes com alfa-fetoproteína ≥ 400 ng/ml)

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ^a	Neutropenia ^a	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipocaliémia ^{a,b} Hiponatremia ^a Hipoalbuminemia ^a	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Encefalopatia hepática ^c	
Vasculopatias	Hipertensão ^{a,d}	Acontecimentos tromboembólicos arteriais ^a	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxe	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ^{a,e} Diarreia	Obstrução intestinal ^a	Perfuração gastrointestinal ^a
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea ^a	
Doenças renais e urinárias	Proteinúria ^{a,f}		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Reações relacionadas com a perfusão ^a	

^a Termos que representam um grupo de acontecimentos que descrevem um conceito médico em vez de um único acontecimento ou termo preferencial.

^b Inclui: hipocaliemia e decréscimo de potássio no sangue.

^c Com base no estudo REGARD-2 e REACH (ramucirumab em monoterapia no CHC). Inclui encefalopatia hepática e coma hepático.

^d Inclui: pressão arterial elevada e hipertensão.

^e Inclui: dor abdominal, dor abdominal baixa, dor abdominal alta e dor hepática.

^f Inclui um caso de síndrome nefrótica.

Quadro 7: RAMs notificadas por doentes tratados com ramucirumab em combinação com quimioterapia ou erlotinib em ensaios clínicos de fase III (RAINBOW, REVEL, RAISE e RELAY)

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções ^{j,k}	Sépsis ^{a,b}	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^{a,c} Trombocitopenia ^a Anemia ^j	Neutropenia febril ^d	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipoalbuminemia ^a Hiponatremia ^a	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^j		
Cardiopatias			Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Hipertensão ^{a,c}		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Hemorragia pulmonar ^{j,l}	
Doenças gastrointestinais	Estomatite Diarreia	Episódios de hemorragia gastrointestinal ^{a,f} Perfuração gastrointestinal ^a Sangramento gengival ^j	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^j	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar ^g	
Doenças renais e urinárias	Proteinúria ^{a,h}		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^{a,i} Inflamação das mucosas ^d Edema periférico		

^a Termos que representam um grupo de acontecimentos que descrevem um conceito médico em vez de um único acontecimento ou termo preferencial.

^b Baseado no estudo RAINBOW (ramucirumab mais paclitaxel).

^c Baseado no estudo RAINBOW (ramucirumab mais paclitaxel). Inclui: leucopenia e decréscimo da contagem de células brancas.

^d Baseado no estudo REVEL (ramucirumab mais docetaxel).

^e Inclui: pressão arterial elevada, hipertensão, e cardiomiopatia hipertensiva.

^f Baseado no estudo RAINBOW (ramucirumab mais paclitaxel) e no estudo RAISE (ramucirumab mais FOLFIRI). Inclui: hemorragia anal, diarreia hemorrágica, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematémese, hematoquesia, hemorragia hemorroidal, síndrome de Mallory-Weiss, melena, hemorragia esofágica, hemorragia retal e hemorragia gastrointestinal alta.

^g Baseado no estudo RAISE (ramucirumab mais FOLFIRI).

^h Inclui casos de síndrome nefrótica

ⁱ Baseado no estudo RAINBOW (ramucirumab mais paclitaxel) e no estudo REVEL (ramucirumab mais docetaxel). Inclui: fadiga e astenia.

^j Baseado no estudo RELAY (ramucirumab mais erlotinib).

^k Infeções inclui todos os termos preferidos que fazem parte das infeções e infestações das classes de sistemas de órgãos. As infeções mais comuns ($\geq 1\%$) de Grau ≥ 3 incluem pneumonia, celulite, paroníquia, infeção cutânea e infeção do trato urinário.

^l Inclui hemoptise, hemorragia laríngea, hemotórax (referido um acontecimento fatal) e hemorragia pulmonar.

As reações clinicamente relevantes (incluindo Grau ≥ 3) associadas com a terapêutica antiangiogénica observadas nos doentes tratados com ramucirumab em todos os estudos clínicos foram: perfurações gastrointestinais, reações relacionadas com a perfusão e proteinúria (ver secções 4.2 e 4.4).

Carcinoma colorretal

Ramucirumab em associação com FOLFIRI

No estudo RAISE, nos doentes com CCRm tratados com ramucirumab mais FOLFIRI, a reação adversa medicamentosa mais frequente ($\geq 1\%$) que levou à descontinuação de ramucirumab foi proteinúria (1,5 %). As reações adversas medicamentosas mais frequentes ($\geq 1\%$) que levaram à descontinuação de um ou mais componentes de FOLFIRI foram: neutropenia (12,5 %), trombocitopenia (4,2 %), diarreia (2,3 %) e estomatite (2,3%). O componente de FOLFIRI descontinuado com maior frequência foi o 5-FU em bólus.

Reações adversas de outras fontes

Tabela 8: RAMs associadas ao ramucirumab notificadas em ensaios clínicos e através de notificações pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Hemangioma			
Doenças do sangue e do sistema linfático			Microangiopatia trombótica	
Doenças endócrinas	Hipotiroidismo			
Doenças do sistema nervoso			Síndrome da encefalopatia posterior reversível	
Cardiopatias				Insuficiência cardíaca ^a
Vasculopatias				Aneurismas e dissecções da artéria
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Disfonia			

^a No contexto de pós-comercialização, foi observado insuficiência cardíaca para o ramucirumab principalmente em associação com paclitaxel. Ver secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

População pediátrica

Não foram identificadas novas preocupações de segurança com base no número limitado de doentes pediátricos tratados com ramucirumab em monoterapia no estudo I4T MC JVDA (ver secção 5.1). Um doente neste estudo teve alargamento progressivo da placa de crescimento femoral distal. O impacto desta descoberta no crescimento não é conhecido.

4.9 Sobredosagem

Não há dados relativos a sobredosagem em humanos. Num estudo de fase 1, Cyramza foi administrado até 10 mg/kg de duas em duas semanas, sem atingir a dose máxima tolerada. Em caso de sobredosagem, devem instituir-se medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores do FCEV/ recetor do FCEV (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular), código ATC: L01FG02.

Mecanismo de ação

O recetor 2 do FCEV (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular) é o principal mediador da angiogénese induzida pelo FCEV. Ramucirumab é um anticorpo humano dirigido contra o recetor 2 do FCEV e bloqueia a ligação com o FCEV-A, FCEV-C e FCEV-D. Consequentemente, ramucirumab inibe a ativação induzida pelos ligandos do recetor 2 do FCEV, bem como os seus componentes de sinalização a jusante, incluindo a ativação precoce das isoformas p44/p42 da proteína cinase ativada por mitogénios, levando à neutralização da proliferação e migração induzidas por ligandos das células endoteliais

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma gástrico

RAINBOW

RAINBOW foi um estudo global, aleatorizado, com dupla ocultação, de Cyramza mais paclitaxel *versus* placebo mais paclitaxel, que incluiu 665 doentes com carcinoma gástrico localmente recorrente e irressecável ou metastático (incluindo adenocarcinoma da JGE) após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina, com ou sem antraciclina. O *endpoint* primário foi a sobrevida global (OS), e os *endpoints* secundários incluíram sobrevida sem progressão da doença (PFS) e taxa de resposta global (ORR). Era necessário que os doentes tivessem registado progressão da doença durante o tratamento de primeira linha ou no prazo de 4 meses após a última dose da terapêutica de primeira linha e tivessem um ECOG PS de 0-1. Os doentes eram aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com Cyramza mais paclitaxel (n=330) ou placebo mais paclitaxel (n=335). A aleatorização foi estratificada por região geográfica, tempo até à progressão da doença desde o início da terapêutica de primeira linha (<6 meses *versus* ≥6 meses) e mensurabilidade da doença. Foram administrados Cyramza 8 mg/kg ou placebo por perfusão intravenosa de 2 em 2 semanas (nos dias 1 e 15) de um ciclo de 28 dias. Paclitaxel foi administrado numa dose de 80 mg/m² por perfusão intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A maioria (75%) dos doentes aleatorizada no estudo recebeu previamente terapêutica combinada de platina e fluoropirimidina, sem antraciclina. Os restantes (25%) receberam previamente terapêutica combinada de platina e fluoropirimidina com antraciclina. Dois terços dos doentes registaram progressão da doença ainda durante a terapêutica de primeira linha (66,8%). Em geral, as características demográficas dos doentes e as características da doença na linha de base estavam equilibradas entre os braços do estudo: a mediana das idades era de 61 anos; 71% dos doentes eram do sexo masculino; 61% eram caucasianos, 35% asiáticos; o ECOG PS era de 0 em 39% dos doentes, 1 em 61% dos doentes; 81% dos doentes tinha doença mensurável e 79% tinha carcinoma gástrico; 21% tinha adenocarcinoma da JGE. A maioria dos doentes (76%) tinha registado progressão da doença nos seis meses seguintes ao início da terapêutica de primeira linha. Nos doentes tratados com Cyramza mais paclitaxel a mediana da duração da terapêutica foi de 19 semanas e nos doentes tratados com placebo mais paclitaxel a mediana da duração da terapêutica foi de 12 semanas. A intensidade mediana relativa da dose de Cyramza foi de 98,6% e de placebo foi de 99,6%. A intensidade mediana relativa da dose de paclitaxel foi de 87,7% no braço de Cyramza mais paclitaxel e 93,2% no braço de

placebo mais paclitaxel. A percentagem de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos foi semelhante: 12% dos doentes tratados com Cyramza mais paclitaxel e 11% dos doentes tratados com placebo mais paclitaxel. Foi administrada terapêutica antineoplásica sistémica após a descontinuação a 47,9% dos doentes tratados com Cyramza mais paclitaxel e 46,0% dos doentes tratados com placebo mais paclitaxel.

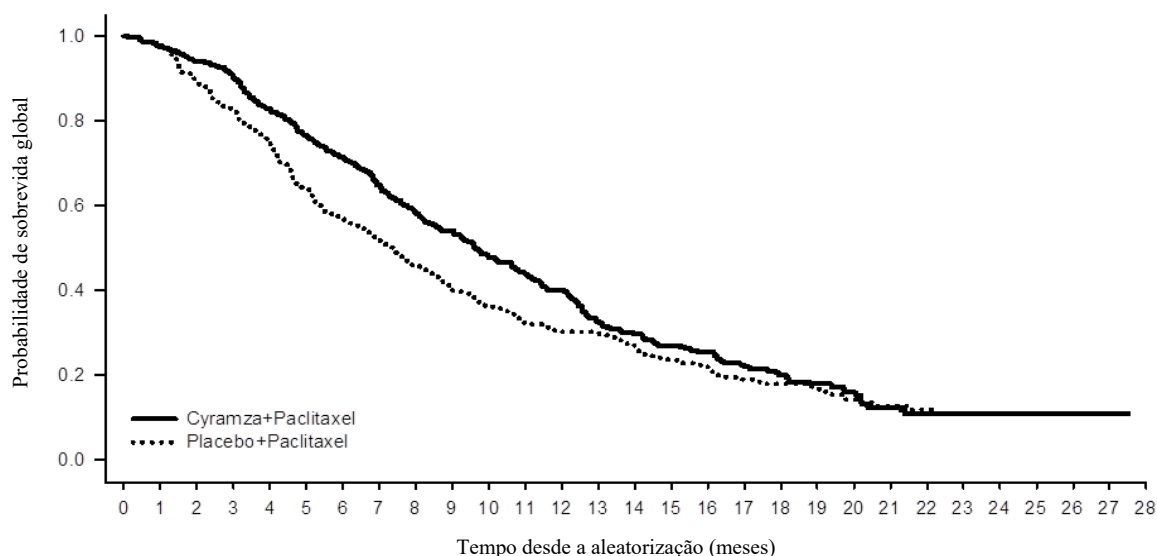
A sobrevida global aumentou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza mais paclitaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais paclitaxel (HR 0,807; IC 95%: 0,678 a 0,962; p=0,0169). Houve um aumento da mediana da sobrevida de 2,3 meses a favor do braço de Cyramza mais paclitaxel: 9,63 meses no braço de Cyramza mais paclitaxel e 7,36 meses no braço de placebo mais paclitaxel. A sobrevida sem progressão da doença melhorou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza mais paclitaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais paclitaxel (HR 0,635; IC 95%: 0,536 a 0,752; p<0,0001). A mediana da PFS aumentou 1,5 meses a favor do braço de Cyramza mais paclitaxel: 4,4 meses no braço de Cyramza mais paclitaxel e 2,9 meses no braço de placebo mais paclitaxel. A taxa objetiva de resposta [ORR (resposta completa [CR] + resposta parcial [PR])] aumentou significativamente nos doentes tratados com Cyramza mais paclitaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais paclitaxel (Odds ratio 2,140; IC 95%: 1,499 a 3,160; p=0,0001). A ORR no braço de Cyramza mais paclitaxel foi de 27,9% e no braço de placebo mais paclitaxel foi de 16,1%. Observaram-se melhorias consistentes da sobrevida global e da sobrevida sem progressão da doença nos subgrupos previamente especificados com base na idade, sexo, raça e na maioria dos restantes subgrupos previamente especificados. Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 9.

Quadro 9: Resumo dos dados de eficácia – População com intenção-de-tratar (ITT)

	Cyramza mais paclitaxel N=330	Placebo mais paclitaxel N=335
Sobrevida global, meses		
Mediana (IC 95%)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,807 (0,678; 0,962)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,0169	
Sobrevida sem progressão da doença, meses		
Mediana (IC 95%)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,635 (0,536; 0,752)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	<0,0001	
Taxa de resposta objetiva (CR +PR)		
Taxa – percentagem (IC 95%)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Rácio de probabilidades	2,140 (1,449; 3,160)	
Valor de <i>p</i> estratificado segundo CMH	0,0001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, CR= resposta completa, PR= resposta parcial, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

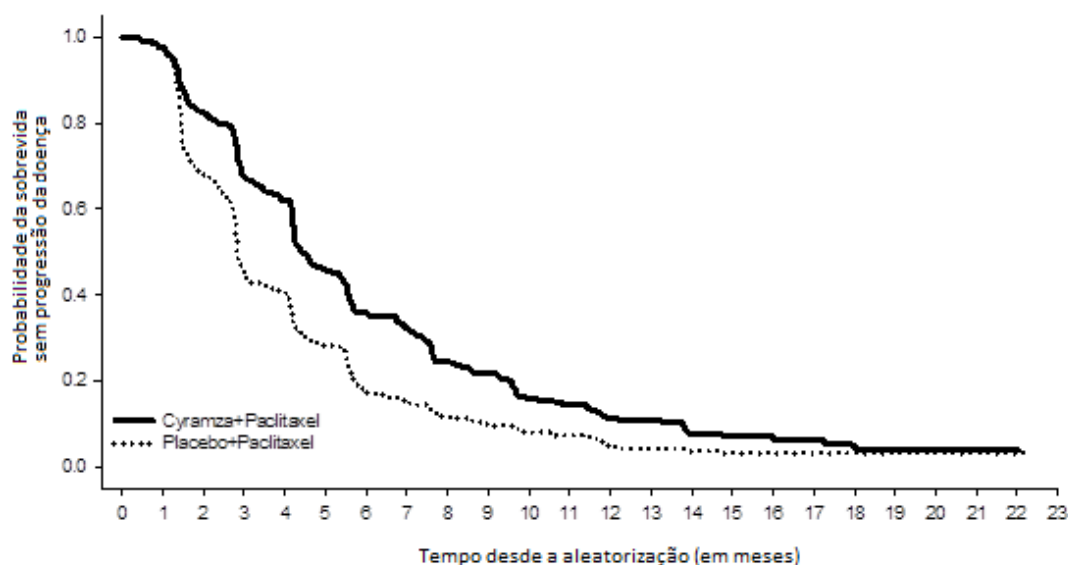
Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global com Cyramza mais paclitaxel versus placebo mais paclitaxel no estudo RAINBOW



Número em risco

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

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida sem progressão da doença com Cyramza mais paclitaxel versus placebo mais paclitaxel no estudo RAINBOW



Número em risco

Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

REGARD

O estudo REGARD, um estudo multinacional, aleatorizado, com dupla ocultação, de Cyramza mais os melhores cuidados de suporte (MCS) versus placebo mais MCS, foi realizado em 355 doentes com carcinoma gástrico localmente recorrente e irresssecável ou metastático (incluindo adenocarcinoma da JGE) após quimioterapia contendo platina ou fluoropirimidina. O *endpoint* primário foi a sobrevida global (OS) e os *endpoints* secundários incluíram sobrevida sem progressão da doença (PFS). Os doentes tinham de ter registado progressão da doença durante o tratamento de primeira linha ou num prazo de 4 meses após a última dose da terapêutica de primeira linha para doença metastática, ou durante o tratamento adjuvante ou, ainda, nos últimos 6 meses após a última dose de terapêutica adjuvante. Deviam também ter um ECOG PS de 0-1. Para serem incluídos no estudo, era necessário

que os doentes tivessem uma bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dl e AST e ALT ≤ 3 vezes o LSN ou ≤ 5 vezes o LSN, se existissem metástases hepáticas.

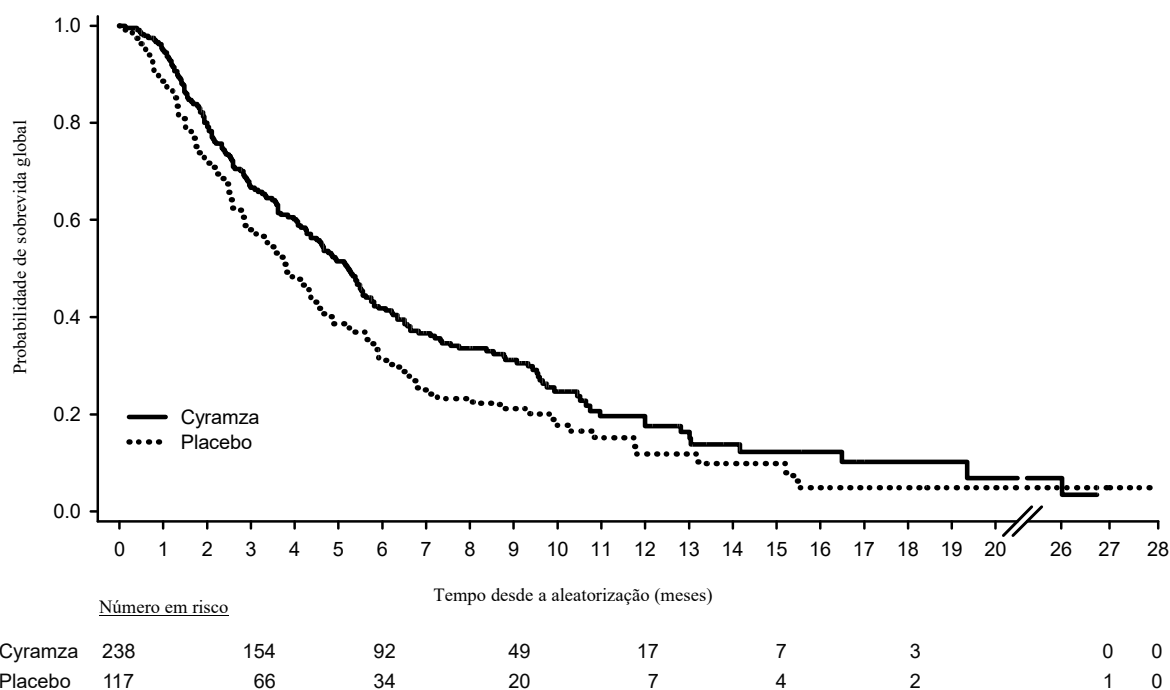
Os doentes foram randomizados na proporção de 2:1 para tratamento com perfusão intravenosa de Cyramza 8 mg/kg (n= 238) ou placebo (n= 117) de 2 em 2 semanas. A aleatorização foi estratificada por perda de peso nos últimos três meses ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$), região geográfica e localização do tumor primário (gástrico versus JGE). As características demográficas e da doença na linha de base estavam equilibradas. O ECOG PS era de 1 em 72% dos doentes. Não foram incluídos no REGARD doentes com cirrose hepática grau Child-Pugh B ou C. Onze por cento dos doentes tratados com Cyramza e 6% dos doentes tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido aos acontecimentos adversos. A sobrevida global aumentou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza em comparação com os doentes tratados com placebo (*hazard ratio* [HR] 0,776; IC 95%: 0,603 a 0,998; p= 0,0473), correspondente a uma redução de 22% do risco de morte e a um aumento da mediana da sobrevida de 5,2 meses com Cyramza em comparação com 3,8 meses com placebo. A sobrevida sem progressão da doença aumentou de forma estatisticamente significativa nos doentes tratados com Cyramza em comparação com os doentes tratados com placebo (HR 0,483; IC 95%: 0,376 a 0,620; p<0,0001), correspondente a uma redução de 52% do risco de progressão da doença ou morte e a um aumento da sobrevida sem progressão da doença de 2,1 meses com Cyramza em comparação com 1,3 meses com placebo. Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 10.

Quadro 10: Resumo dos dados de eficácia – População com intenção-de-tratar (ITT)

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Sobrevida global, meses		
Mediana (IC 95%)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,776 (0,603; 0,998)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,0473	
Sobrevida sem progressão da doença, meses		
Mediana (IC 95%)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,483 (0,376; 0,620)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	<0,0001	
Taxa de PFS após 12 semanas (IC 95%)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global com Cyramza *versus* placebo no estudo REGARD



Tendo em conta a limitação de dados dos doentes do REGARD com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo ou adenocarcinoma da JGE e doentes anteriormente tratados com trastuzumab (no RAINBOW), considera-se improvável que Cyramza tenha um efeito prejudicial ou não tenha qualquer efeito em doentes com carcinoma gástrico com HER2-positivo. As análises *post hoc* de subgrupos não-estratificados dos doentes do RAINBOW anteriormente tratados com trastuzumab (n= 39) sugeriram um benefício na sobrevida desses doentes (HR 0,679, IC 95% 0,327, 1,419) e demonstraram um benefício na sobrevida sem progressão da doença (PFS) (HR 0,399, IC 95% 0,194, 0,822).

Carcinoma colorretal

RAISE

RAISE foi um estudo global, aleatorizado, com dupla ocultação, de Cyramza mais FOLFIRI *versus* placebo mais FOLFIRI, em doentes com CCRm, com progressão da doença durante ou após tratamento de primeira linha contendo bevacizumab, oxiplatina e fluoropirimidina. Era necessário que os doentes tivessem um ECOG PS de 0 ou 1 e que tivessem registado progressão da doença no prazo de 6 meses após a última dose da terapêutica de primeira linha. Era também necessário que os doentes tivessem uma função hepática, renal e de coagulação adequada. Os doentes com alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação não controladas ou doença tromboótica e com história recente de hemorragia grave (Grau ≥ 3) ou que tivessem tido um acontecimento tromboembólico arterial nos últimos 12 meses antes da aleatorização foram excluídos. Também foram excluídos os doentes que tivessem registado um dos seguintes acontecimentos durante o tratamento de primeira linha com bevacizumab: um acontecimento tromboembólico arterial, hipertensão de Grau 4, proteinúria de Grau 3, hemorragia de Grau 3 ou 4 ou, ainda, perfuração intestinal.

Foram aleatorizados 1072 doentes na proporção de 1:1 para tratamento com Cyramza 8 mg/kg (n=536) ou placebo (n=536), em associação com FOLFIRI. Todos os fármacos foram administrados por perfusão intravenosa. O regime de FOLFIRI era: irinotecano 180 mg/m² administrado durante 90 minutos e ácido folínico 400 mg/m² administrado simultaneamente durante 120 minutos; seguindo-se um bólus de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² durante 2 a 4 minutos; e 5-FU 2400 mg/m² administrados por perfusão contínua durante 46 a 48 horas. Os ciclos de tratamentos eram repetidos de 2 em 2 semanas em ambos os braços. Os doentes que descontinuavam um ou mais componentes do tratamento devido a um acontecimento adverso podiam continuar a terapêutica com o(s) outros(s)

componente(s) do tratamento até se registrar progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O *endpoint* primário foi a sobrevida global (OS), e os secundários incluíram sobrevida livre de progressão da doença (PFS), taxa de resposta objetiva (ORR) e qualidade de vida (QoL), utilizando o QLQ-C30 da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). A aleatorização foi estratificada por região geográfica, estatuto do KRAS do tumor (mutado ou não-mutado), e tempo até à progressão da doença (TTP) depois do início do tratamento de primeira linha (< 6 meses *versus* ≥ 6 meses).

As características demográficas e de base da população ITT estavam equilibradas entre os braços do estudo. A mediana das idades era de 62 anos, e 40% dos doentes tinham ≥ 65 anos; 57% dos doentes eram do sexo masculino; 76% eram de raça branca e 20% asiáticos; em 49% dos doentes o ECOG PS era de 0; 49% dos doentes tinham tumores com KRAS mutados; e 24% dos doentes tinham registado um tempo até à progressão da doença < 6 meses após o início da terapêutica de primeira linha. Foi administrada terapêutica antineoplásica sistémica após a descontinuação a 54% dos doentes tratados com Cyramza mais FOLFIRI e 56% dos doentes tratados com placebo mais FOLFIRI.

A sobrevida global melhorou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza mais FOLFIRI em comparação com os doentes tratados com placebo mais FOLFIRI (HR 0,844; IC 95%: 0,730 a 0,976; p=0,0219). A mediana da sobrevida aumentou 1,6 meses a favor do braço de Cyramza mais FOLFIRI: 13,3 meses no braço de Cyramza mais FOLFIRI e 11,7 meses no braço de placebo mais FOLFIRI. A sobrevida sem progressão da doença aumentou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza mais FOLFIRI em comparação com os doentes tratados com placebo mais FOLFIRI (HR 0,793; IC 95%: 0,697 a 0,903; p=0,0005). A mediana da PFS aumentou 1,2 meses a favor do braço de Cyramza mais FOLFIRI: 5,7 meses no braço de Cyramza mais FOLFIRI e 4,5 meses no braço de placebo mais FOLFIRI. Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 11 e nas Figuras 4 e 5.

Foram efetuadas análises pré-planeadas por fatores de estratificação para a sobrevida global (OS) e sobrevida sem progressão da doença (PFS). O HR da OS foi 0,82 (IC 95%: 0,67 a 1,0) em doentes com tumores KRAS não-mutado e 0,89 (IC 95%: 0,73 a 1,09) em doentes com tumor de tipo KRAS mutado. Nos doentes com TTP ≥ 6 meses após o início do tratamento de primeira linha, o HR da OS foi 0,86 (IC 95%: 0,73 a 1,01), e 0,86 (IC 95%: 0,64 a 1,13) em doentes com TTP < 6 meses após o início do tratamento de primeira linha. Todas as análises dos subgrupos previamente especificados para a PFS e OS com base na idade (<65 e ≥65 anos), sexo, raça, ECOG PS (0 ou ≥ 1), número de órgãos envolvidos, metástases limitadas ao fígado, local do tumor primário (cólon ou reto) e níveis de antigénio carcino-embrionário (<200 µg/l, ≥200 µg/l) foram a favor do braço de Cyramza mais FOLFIRI *versus* placebo mais FOLFIRI. Em 32 das 33 análises de subgrupos previamente especificados para a OS, o *hazard ratio* foi < 1,0. O único subgrupo com HR > 1 foi o dos doentes com progressão da doença após o início do tratamento de primeira linha com bevacizumab < 3 meses (HR 1,02 [IC 95%: 0,68 a 1,55]). Este subgrupo pode considerar-se como um grupo com doença agressiva, relativamente refratária ao tratamento de primeira linha. Em ambos os braços de tratamento, os doentes que registaram neutropenia tiveram uma sobrevida mais prolongada do que os doentes que não registaram neutropenia. A mediana da OS em doentes com qualquer grau de neutropenia foi maior no braço de ramucirumab (16,1 meses) do que no braço de placebo (12,6 meses). A mediana da OS em doentes sem neutropenia foi de 10,7 meses nos dois braços de tratamento.

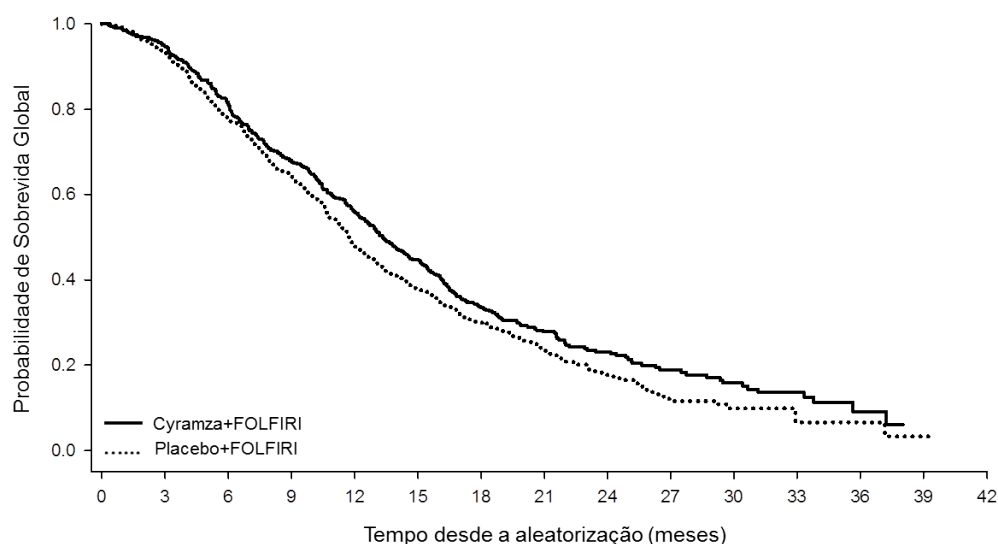
Quadro 11: Resumo dos dados de eficácia – População ITT

	Cyramza mais FOLFIRI N=536	Placebo mais FOLFIRI N=536
Sobrevida global, meses		
Mediana (IC 95%)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,84 (0,73; 0,98)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,022	

Sobrevida sem progressão da doença, meses		
Mediana (IC 95%)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,79 (0,70; 0,90)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	<0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança

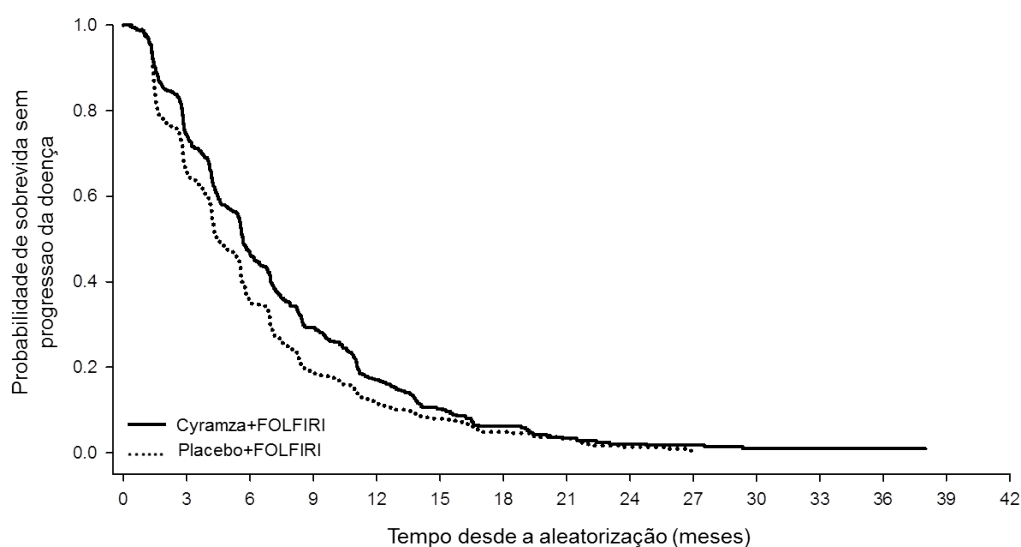
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivida global com Cyramza mais FOLFIRI versus placebo mais FOLFIRI no estudo RAISE



Número em risco

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

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivida sem progressão da doença com Cyramza mais FOLFIRI versus placebo mais FOLFIRI no estudo RAISE



Número em risco

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

A ORR foi semelhante em ambos os braços de tratamento (13,4% versus 12,5%, ramucirumab mais FOLFIRI versus placebo mais FOLFIRI, respetivamente). A taxa de controlo da doença (resposta completa mais resposta parcial mais doença estável) foi numericamente superior nos doentes do braço

de ramucirumab mais FOLFIRI em comparação com o braço de placebo mais FOLFIRI (74,1% versus 68,8%, respetivamente). Relativamente ao EORTC QLQ-C30, os doentes do braço de tratamento de ramucirumab mais FOLFIRI notificaram um decréscimo temporário da QoL em comparação com os doentes do braço de tratamento de placebo mais FOLFIRI na maioria das escalas. Foram notificadas poucas diferenças entre os braços após o primeiro mês de tratamento.

CPNPC

RELAY

RELAY foi um estudo global de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, de Cyramza mais erlotinib versus placebo mais erlotinib, que aleatorizou (1: 1) 449 doentes, não tratados anteriormente, com CPNPC metastático com recetor de fator de crescimento epidérmico (eliminação do exão 19 do EGFR) ou mutações ativadoras do exão 21 (L858R) ao início do estudo. Os doentes elegíveis eram ECOG PS 0 ou 1. Doentes com metástases no SNC ou mutações conhecidas do EGFR T790M no início do estudo foram excluídos do estudo. Doentes com alto risco de hemorragia, acontecimentos cardiovasculares, incluindo aqueles que sofreram algum acontecimento trombótico arterial dentro de 6 meses após o recrutamento, também foram excluídos do estudo.

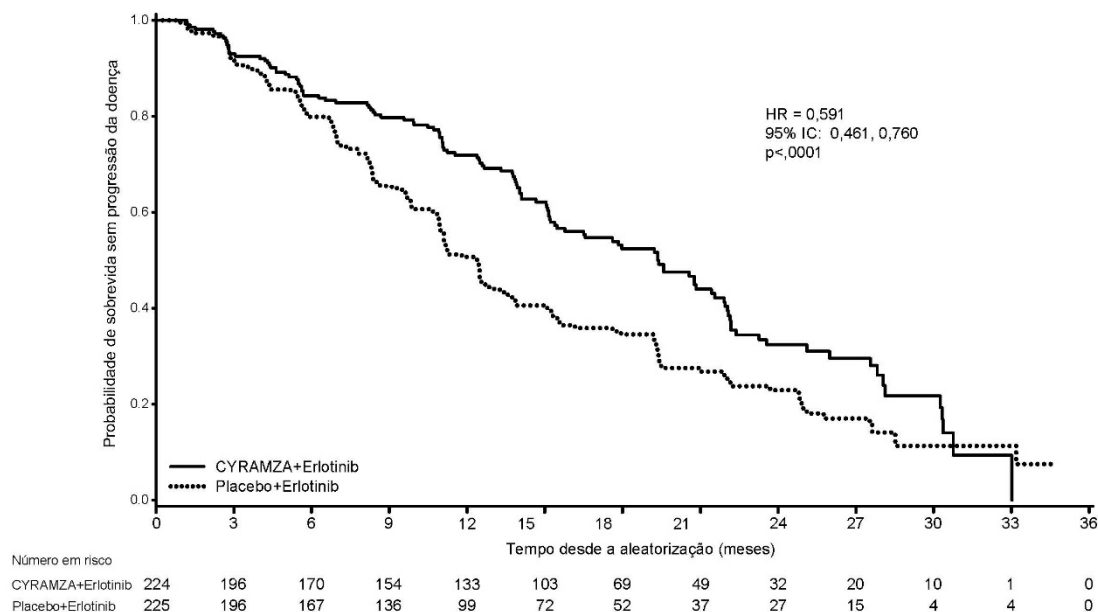
As características demográficas e da linha de base foram equilibradas entre os braços. 77% dos doentes eram asiáticos e 22% eram caucasianos. Os doentes tratados com Cyramza mais erlotinib apresentaram melhoras estatisticamente e clinicamente significativas na sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação com os doentes tratados com placebo mais erlotinib (Quadro 12). Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos, incluindo eliminação do exão 19 e substituição do exão 21 (L858R), idade, raça (HR caucasiana: 0,618, HR asiática: 0,638), fumadores e não fumadores. Os dados de sobrevida global eram imaturos no momento da análise final da PFS (17,6% de maturidade). Os resultados da eficácia do RELAY são mostrados no Quadro 12 e na Figura 6.

Quadro 12: Resumo dos dados de eficácia no RELAY – População com intenção de tratar (ITT)

	Cyramza mais erlotinib N=224	Placebo mais erlotinib N=225
Sobrevida sem progressão da doença, meses		
Número de acontecimentos (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – meses (95% CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	<0,0001	
Sobrevida global interina		
Número de mortes (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediana – meses (95% IC)	NA	NA
<i>Hazard Ratio</i> (95% IC)	0,832 (0,532; 1,303)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,4209	
Taxa de resposta objetiva (CR + PR)		
Taxa – percentagem (95% IC)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Duração da Resposta		
	N = 171	N = 168
Número de acontecimentos (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana – meses (95% IC)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
<i>Hazard Ratio</i> (95% IC)	0,619 (0,477; 0,805)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,0003	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, NA = não alcançado, CR = resposta completa, PR = resposta parcial. Um procedimento de teste hierárquico foi utilizado para testar a OS. A OS era testada apenas se o PFS fosse significativo. Para ambos os *endpoints* foi protegido o erro alfa.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida sem progressão da doença com Cyramza mais erlotinib *versus* placebo mais erlotinib no estudo RELAY



REVEL

REVEL, um ensaio aleatorizado, com dupla ocultação, de Cyramza mais docetaxel *versus* placebo mais docetaxel, foi realizado em 1253 doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, de etiologia escamosa ou não-escamosa, com progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina. O *endpoint* primário do ensaio foi a sobrevida global (OS). Os doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com Cyramza mais docetaxel (n=628) ou placebo mais docetaxel (n=625). A aleatorização foi estratificada por região geográfica, sexo, manutenção anterior e ECOG PS. Foram administrados Cyramza 10 mg/kg ou placebo mais docetaxel 75 mg/m² por perfusão intravenosa no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. Nos centros da Ásia Oriental foi administrada uma dose reduzida de docetaxel de 60 mg/m² com intervalos de 21 dias. Os doentes com hemorragia pulmonar, gastrointestinal ou pós-operatória grave recente, com evidência de hemorragias do SNC, envolvimento tumoral das principais vias aéreas ou vasos sanguíneos, cavitação intratumoral e história de acontecimentos tromboembólicos não controlados foram excluídos. Também foram excluídos os doentes em tratamento com qualquer terapêutica anticoagulante e/ou terapêutica crônica com anti-inflamatórios não-esteroides ou outros agentes antiagregantes plaquetários e, ainda, os doentes com metástases cerebrais/SNC não tratadas e clinicamente instáveis. Foi permitida a utilização de aspirina em doses até 325 mg/dia (ver secção 4.4). Foi incluído um número limitado de doentes não-caucasianos, especialmente de raça negra (2,6%). Por isso, a experiência com a associação de ramucirumab e docetaxel é limitada nestes doentes com CPNPC avançado e também em doentes com compromisso renal, doença cardiovascular e obesidade.

As características demográficas e da doença na linha de base estavam, em geral, equilibradas entre os braços de tratamento: a mediana das idades era de 62 anos; 67% dos doentes eram do sexo masculino; 82% eram caucasianos e 13% asiáticos; o ECOG PS era de 0 em 32% dos doentes e 1 em 67% dos doentes; 73% dos doentes tinham histologia não escamosa e 26% tinham histologia escamosa. As terapêuticas anteriores mais frequentes incluíram pemetrexedo (38%), gemcitabina (25%), taxanos (24%) e bevacizumab (14%); 22% dos doentes fizeram terapêutica de manutenção anterior. A mediana da duração do tratamento com docetaxel foi de 14,1 semanas no braço de ramucirumab mais docetaxel (com uma mediana de 4,0 perfusões administradas) e 12,0 semanas no braço de placebo mais docetaxel (com uma mediana de 4,0 perfusões administradas).

A sobrevida global (OS) aumentou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza mais docetaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais docetaxel (HR 0,857; IC 95%: 0,751 a 0,979; p=0,024). Houve um aumento da mediana da sobrevida de 1,4 meses a favor do braço de Cyramza mais docetaxel: 10,5 meses no braço de Cyramza mais docetaxel e

9,1 meses no braço de placebo mais docetaxel. A PFS aumentou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com Cyramza mais docetaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais docetaxel (HR 0,762; IC 95%: 0,677 a 0,859; $p < 0,001$). Houve um aumento da mediana da PFS de 1,5 meses a favor do braço de Cyramza mais docetaxel: 4,5 meses no braço de Cyramza mais docetaxel e 3 meses no braço de placebo mais docetaxel. Houve um aumento significativo da ORR (resposta completa [CR] + resposta parcial [PR]) nos doentes tratados com Cyramza mais docetaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais docetaxel (22,9% vs. 13,6%, $p < 0,001$). A análise primária da Qualidade de Vida (QoL) mostrou um tempo semelhante até à deterioração em todas as pontuações da *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS) nos dois braços de tratamento.

Observou-se uma melhoria consistente (ramucirumab mais docetaxel vs. placebo mais docetaxel) em subgrupos importantes relativamente à PFS e OS. Os resultados dos subgrupos de OS incluíram: histologia não-escamosa (HR 0,83; IC 95%: 0,71 a 0,97; mediana da OS [mOS]: 11,1 vs 9,7 meses) e histologia escamosa (HR 0,88; IC 95%: 0,69 a 1,13; mOS: 9,5 vs 8,2 meses); doentes com terapêutica de manutenção anterior (HR 0,69; IC 95%: 0,51 a 0,93; mOS: 14,4 vs 10,4 meses); tempo desde o início da terapêutica anterior <9 meses (HR 0,75; IC 95%: 0,64 a 0,88; mOS: 9,3 vs 7,0 meses); doentes com <65 anos (HR 0,74, IC 95%: 0,62, 0,87; [mOS]: 11,3 vs 8,9 meses). Observou-se uma tendência para uma menor eficácia com o aumento da idade em doentes com CPNPC avançado com progressão da doença após quimioterapia contendo platina tratados com ramucirumab mais docetaxel (ver secção 5.1). Não se observaram diferenças em termos de eficácia entre braços de tratamento nos subgrupos de doentes com ≥ 65 anos (OS HR 1,10, IC 95%: 0,89, 1,36; mediana da OS [mOS]: 9,2 vs 9,3 meses, ver secção 4.4), doentes anteriormente tratados com taxanos (HR 0,81; IC 95%: 0,62 a 1,07; mOS 10,8 vs 10,4 meses) e em doentes com tempo desde o início da terapêutica anterior ≥ 9 meses (HR 0,95; IC 95%: 0,75 a 1,2; mOS: 13,7 vs 13,3 meses). Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 13.

Quadro 13: Resumo dos dados de eficácia – População ITT

	Cyramza mais docetaxel N=628	Placebo mais docetaxel N=625
Sobrevida global, meses		
Mediana (IC 95%)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,857 (0,751; 0,979)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,024	
Sobrevida sem progressão da doença, meses		
Mediana (IC 95%)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,762 (0,677; 0,859)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	<0,001	
Taxa de resposta objetiva (CR + PR)		
Taxa – percentagem (IC 95%)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Valor de <i>p</i> estratificado segundo CMH	<0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, CR = resposta completa, PR = resposta parcial, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global com Cyramza mais docetaxel versus placebo mais docetaxel no estudo REVEL

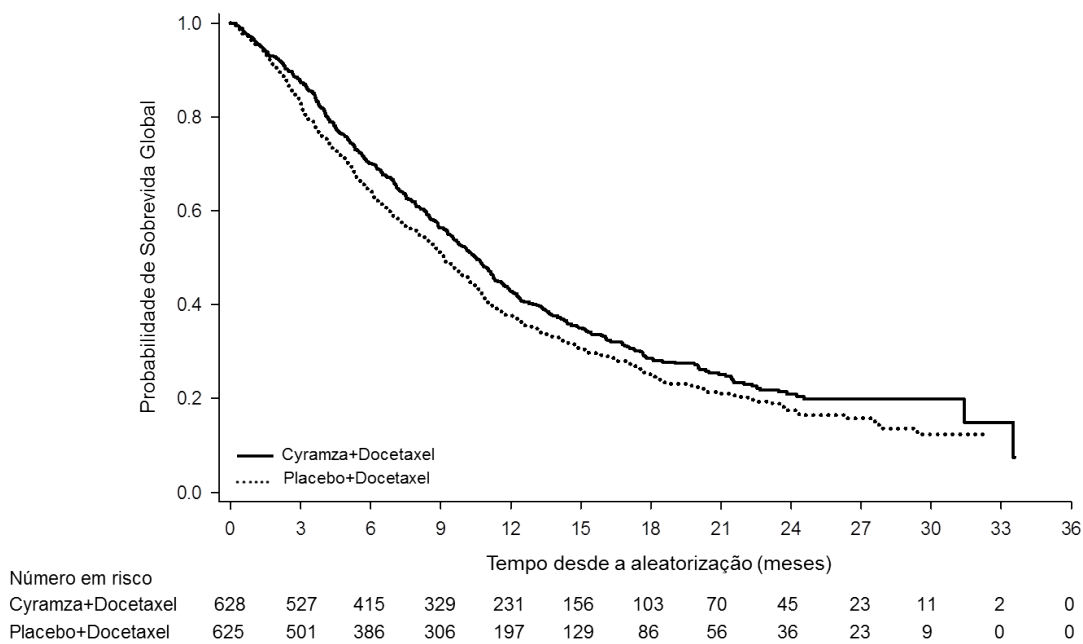
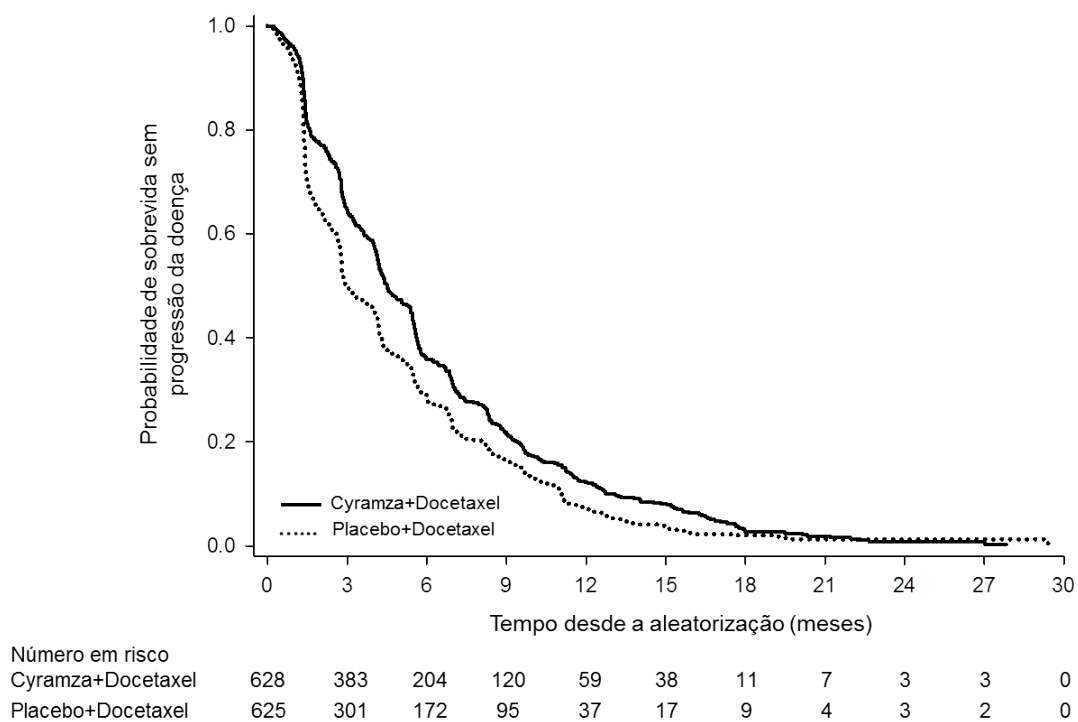


Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida sem progressão da doença com Cyramza mais docetaxel versus placebo mais docetaxel no estudo REVEL



Carcinoma hepatocelular

REACH-2

O REACH-2 foi um estudo global, aleatorizado, em dupla ocultação, de Cyramza mais BSC (*Best Supportive Care*) versus placebo mais BSC que incluiu (2:1) 292 doentes com CHC que tinham uma AFP sérica ≥ 400 ng/ml no início do estudo. Os doentes incluídos no estudo tinham tido progressão da doença durante ou após a terapêutica com sorafenib ou eram intolerantes ao sorafenib. Os doentes elegíveis eram Child Pugh A (pontuação < 7), tinham depuração da creatinina ≥ 60 ml/min, e ECOG PS de 0 ou 1. Adicionalmente, os doentes estavam no estadio B da classificação da Clínica de Barcelona (BCLC) e já não eram candidatos a tratamento locorregional, ou estavam no estadio C da BCLC. Os doentes com metástases cerebrais, doença leptomeníngea, compressão medular descontrolada, história prévia ou atual de encefalopatia hepática ou ascite clinicamente significativa, sangramento varicoso grave nos 3 meses anteriores ao tratamento, ou varizes esofágicas ou gástricas com alto risco de hemorragia foram excluídos do estudo. O *endpoint* primário foi a sobrevida global. O critério de entrada baseado no valor de AFP para o REACH-2 foi determinado com base nos resultados de sobrevida de um subgrupo pré-especificado, uma análise exploratória do REACH, um estudo clínico de fase 3 de suporte previamente concluído em 565 doentes com CHC aleatorizados (1:1) para Cyramza mais BSC ou placebo mais BSC que tinham tido progressão da doença durante ou após a terapêutica anterior com sorafenib.

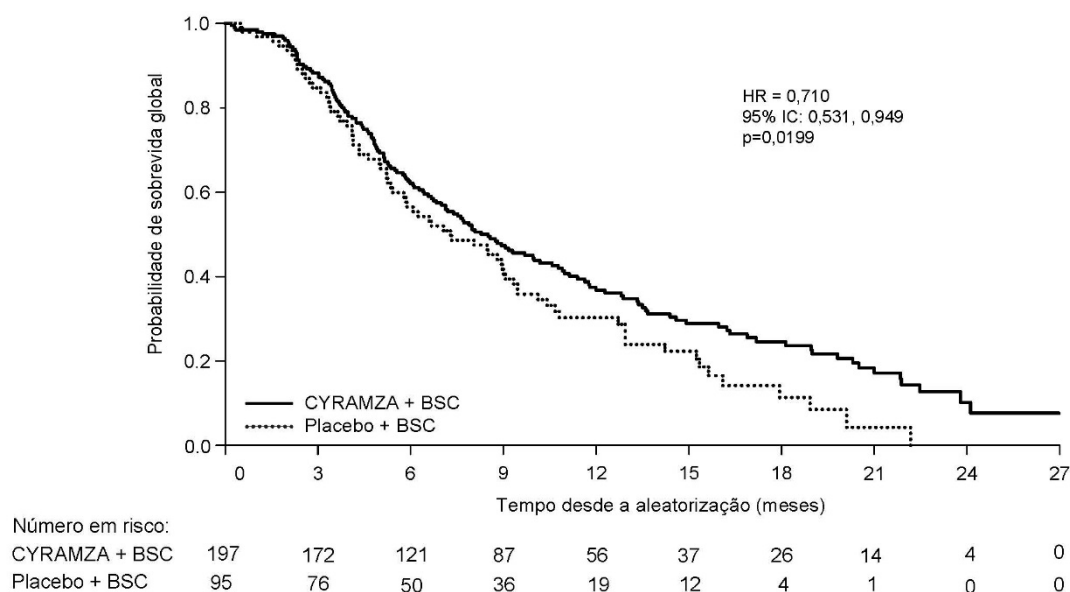
No REACH-2, os dados demográficos dos doentes e as características da doença na linha de base estavam globalmente equilibrados entre os braços, com exceção da AFP, que era inferior no braço do placebo. Os doentes tratados com Cyramza tiveram uma melhoria estatisticamente significativa na OS, em comparação com o placebo (Quadro 14). O principal resultado de eficácia no REACH-2 foi suportado por uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevida sem progressão nos doentes tratados com Cyramza em comparação com os doentes tratados com placebo. O efeito relativo do tratamento (avaliado pelo HR) do Cyramza em comparação com o placebo foi geralmente consistente entre subgrupos, incluindo idade, raça, etiologia da doença e razão para a descontinuação do sorafenib (doença progressiva vs. intolerância). Observou-se uma associação relevante entre exposição e eficácia para o ramucirumab no REACH-2 (ver secção 5.2). Os resultados de eficácia do REACH-2 são apresentados no Quadro 14 e na Figura 9.

Quadro 14: Resumo dos dados de eficácia em REACH 2 - População ITT

	Cyramza N=197	Placebo N=95
Sobrevida global, meses		
Mediana (95% IC)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,710 (0,531; 0,949)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	0,0199	
Sobrevida sem progressão da doença, meses		
Mediana (95% IC)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,452 (0,339; 0,603)	
Valor de <i>p</i> estratificado por <i>log-rank</i>	$<0,0001$	
Taxa de resposta objetiva (CR + PR)		
ORR % (95% IC)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-valor	0,1697	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, CR = resposta completa, ORR = taxa de resposta objetiva e PR = resposta parcial.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global com Cyramza versus placebo no estudo REACH-2



Doentes com (Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status) ECOG PS ≥ 2

Os doentes com ECOG PS ≥ 2 foram excluídos dos estudos principais para todas as indicações, pelo que se desconhece a segurança e eficácia de Cyramza nesta população de doentes.

Imunogenicidade

Os doentes de dois estudos de fase 3, RAINBOW e REGARD, foram testados em múltiplos momentos temporais relativamente à presença de anticorpos antifármaco. Foram testadas amostras de 956 doentes: 527 doentes tratados com ramucirumab e 429 doentes tratados com controlo. Onze (2,2%) doentes tratados com ramucirumab e dois (0,5%) doentes tratados com controlo desenvolveram anticorpos antifármaco. Nenhum dos doentes com anticorpos antifármaco teve uma IRR. Nenhum doente tinha anticorpos neutralizadores do ramucirumab. Não existem dados suficientes para avaliar o efeito dos anticorpos antifármaco na eficácia e segurança do ramucirumab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cyramza em todos os subgrupos da população pediátrica com adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma do cólon e do reto, carcinoma do pulmão e carcinoma do fígado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A segurança e a farmacocinética (PK) do ramucirumab, como agente único, foram avaliadas no I4T MC JVDA, um estudo multicêntrico, aberto, de fase 1 em doentes pediátricos e jovens adultos entre 1 e 21 anos de idade, para determinar a dose de fase 2 recomendada (RP2D). O estudo consistiu em 2 partes. Na Parte A, o ramucirumab foi administrado numa dose de 8 mg/kg ou 12 mg/kg por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas em 23 doentes com tumores não-SNC recorrentes ou refratários. A dose máxima tolerada não foi atingida. A RP2D foi determinada como sendo 12 mg/kg quando administrado a cada 2 semanas. Na Parte B, o ramucirumab foi administrado na RP2D a 6 doentes com tumores do SNC recidivantes ou refratários para avaliação da tolerabilidade nesta população. Nenhuma resposta tumoral foi observada na Parte A ou B.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de um regime posológico de 8 mg/kg de 2 em 2 semanas, as médias geométricas da C_{min} de ramucirumab antes da administração da quarta e sétimas doses de ramucirumab em monoterapia no plasma de doentes com carcinoma gástrico avançado foram de 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,3-228 $\mu\text{g/ml}$) e 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (13,8-234 $\mu\text{g/ml}$) respetivamente. No plasma de doentes com CHC as médias

geométricas da C_{\min} de ramucirumab antes da administração da segunda, quarta e sétima doses de ramucirumab foram de 23,5 µg/ml (2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (4,2-137 µg/ml) e 60,2 µg/ml (intervalo de 18,3-123 µg/ml) respetivamente.

Após a administração de um regime posológico de ramucirumab 8 mg/kg de 2 em 2 semanas em associação com FOLFIRI, as médias geométricas da C_{\min} de ramucirumab eram de 46,3 µg/ml (intervalo de 7,7-119 µg/ml) e 65,1 µg/ml (intervalo de 14,5-205 µg/ml) antes da administração da terceira e quinta doses, respetivamente, no plasma de doentes com CCRm.

Após a administração de um regime posológico de 10 mg/kg de ramucirumab de 3 em 3 semanas, as médias geométricas da C_{\min} de ramucirumab foram de 28,3 µg/ml (intervalo de 2,5-108 µg/ml) e 38,4 µg/ml (intervalo de 3,1-128 µg/ml) antes da administração da terceira e quinta doses, respetivamente, de ramucirumab administrado em associação com docetaxel no plasma de doentes com CPNPC.

Após o regime posológico de 10 mg/kg de ramucirumab de 2 em 2 semanas, as médias geométricas da C_{\min} de ramucirumab foram de 68,5 µg/ml (intervalo de 20,3-142 µg/ml) e 85,7 µg/ml (intervalo de 36,0-197 µg/ml) antes da administração da quarta e sétima doses, respetivamente, de ramucirumab administrado em associação com erlotinib no plasma de doentes com CPNPC.

Absorção

Cyramza é administrado por perfusão intravenosa. Não foram feitos estudos com outras vias de administração.

Distribuição

Com base na farmacocinética da população (PopPK), o volume médio de distribuição (% do coeficiente de variação [CV%]) de ramucirumab em estado estacionário foi de 5,4 l (15 %).

Biotransformação

O metabolismo do ramucirumab não foi estudado. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

Com base na farmacocinética da população (PopPK), a depuração média (CV%) de ramucirumab foi de 0,015 l/hora (30 %) e a semivida foi de 14 dias (20 %).

Tempo e dependência da dose

Não se verificou qualquer desvio claro da proporcionalidade da dose na farmacocinética do ramucirumab entre 6 mg/kg e 20 mg/kg. Observou-se um rácio de acumulação de ramucirumab de 1,5, quando administrado de 2 em 2 semanas. Com base em simulações utilizando o modelo de farmacocinética da população (PopPK), o estado estacionário seria atingido à sexta dose.

Idosos

Com base na farmacocinética da população (PopPK), não houve qualquer diferença na exposição ao ramucirumab entre os doentes com idade ≥ 65 anos e os doentes com < 65 anos de idade.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito do compromisso renal da farmacocinética do ramucirumab. Com base na farmacocinética da população, a exposição ao ramucirumab foi semelhante em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina [CrCl] ≥ 60 e < 90 ml/min), compromisso renal moderado (CrCl ≥ 30 e < 60 ml/min) ou com compromisso renal grave (CrCl 15 a 29 ml/min), em comparação com doentes com função renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do ramucirumab. Com base na farmacocinética da população, a exposição ao

ramucirumab foi semelhante em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $\geq 1,0$ - $1,5$ do limite superior normal [LSN] e qualquer valor de AST ou bilirrubina total $\leq 1,0$ do LSN e AST $>$ LSN) ou com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ - $3,0$ do LSN e qualquer valor de AST) e em doentes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN). O ramucirumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total $> 3,0$ do LSN e qualquer AST).

População pediátrica

A exposição ao ramucirumab em doentes pediátricos e adultos jovens (crianças >12 meses e <21 anos) com tumores sólidos refratários, incluindo tumores do SNC após uma dose única ou doses múltiplas de 8 mg/kg ou 12 mg/kg foi semelhante à exposição obtida em doentes adultos. Além disso, a exposição ao ramucirumab após a dose de 12 mg/kg foi semelhante na faixa etária de >12 meses a <21 anos.

Outras populações especiais

Com base na farmacocinética da população, as co-variáveis a seguir indicadas não tiveram qualquer influência na eliminação do ramucirumab: idade, sexo, raça, níveis de albumina. Esses e outros fatores investigados tiveram < 20 % de efeito sobre a disponibilidade do ramucirumab. O peso corporal é considerado uma co-variável significativa na farmacocinética do ramucirumab, suportando a posologia com base no peso corporal.

Relação exposição/resposta

Eficácia

As análises da exposição/resposta mostraram que a eficácia estava correlacionada com a exposição ao ramucirumab nos estudos principais. A eficácia, medida por melhorias da OS, ficou associada ao aumento do intervalo de exposição ao ramucirumab gerada pela administração de 8 mg/kg de ramucirumab de 2 em 2 semanas e de 10 mg/kg de ramucirumab de 3 em 3 semanas. Uma melhoria na PFS também foi associada ao aumento da exposição ao ramucirumab para carcinoma gástrico avançado, CPNPC com progressão da doença após quimioterapia à base de platina e CCRm.

No estudo REACH-2 para o CHC, foi observada uma associação relevante de exposição-eficácia para o ramucirumab, que demonstrou que apenas os doentes com exposição acima da média tiveram uma melhoria na OS, em comparação com placebo, e estas relações de exposição-eficácia permaneceram após tentativas de ajuste para outros fatores de prognóstico. Foi observado um efeito do tratamento na PFS para todos os níveis de exposição produzidos por 8 mg/kg de ramucirumab administrados a cada 2 semanas. Esta relação não foi observada no estudo RELAY para CPNPC com 10 mg/kg de ramucirumab mais erlotinib administrado a cada 2 semanas.

Segurança

No estudo RAINBOW, as incidências de hipertensão de Grau ≥ 3 , neutropenia e leucopenia foram maiores com o aumento da exposição ao ramucirumab.

No estudo RAISE, a incidência de neutropenia de Grau ≥ 3 foi maior com o aumento da exposição ao ramucirumab.

No estudo RELAY, nenhuma relação de exposição-segurança foi identificada para os objetivos de segurança selecionados, incluindo hipertensão Grau ≥ 3 , diarreia, proteinúria e dermatite acneiforme.

No estudo REVEL a incidência de neutropenia febril de Grau ≥ 3 e de hipertensão aumentou com o aumento da exposição ao ramucirumab.

Nos dados agrupados do REACH-2 e REACH (doentes com alfa-fetoproteína ≥ 400 ng/ml), as incidências de hipertensão de Grau ≥ 3 aumentaram com o aumento da exposição ao ramucirumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial de carcinogenicidade ou genotoxicidade do ramucirumab.

Os órgãos-alvo identificados em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomolgos foram o rim (glomerulonefrite), o osso (espessamento e ossificação anormal endocondral da placa de crescimento epifisário) e órgãos reprodutores femininos (diminuição do peso dos ovários e do útero). Observou-se um grau mínimo de inflamação e/ou infiltração mononuclear celular em vários órgãos.

Embora não tenham sido efetuados estudos de toxicidade reprodutiva com ramucirumab, modelos animais associam a angiogênese, o FCEV e o recetor 2 do FCEV a aspetos essenciais da reprodução feminina, do desenvolvimento embrionário e fetal e do desenvolvimento pós-natal. Com base no mecanismo de ação do ramucirumab, é provável que, em animais, o ramucirumab iniba a angiogênese e tenha efeitos adversos sobre a fertilidade (ovulação), o desenvolvimento placentário, o desenvolvimento do feto e o desenvolvimento pós-natal.

Uma dose única de ramucirumab não afetou a cicatrização de feridas em macacos, utilizando um modelo de incisão em toda a espessura.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Monocloridrato de histidina
Cloreto de sódio
Glicina (E640)
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Cyramza não deve ser administrado nem misturado com soluções de dextrose.
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura
3 anos.

Após a diluição

Depois de preparadas de acordo com as instruções, as soluções de Cyramza para perfusão não contêm conservantes antimicrobianos.

A estabilidade química e física de Cyramza numa solução injetável com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C ou durante 4 horas a uma temperatura de 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser, em circunstâncias normais, superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, a menos que a diluição tenha sido feita em condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma tampa de borracha de clorobutilo, um selo de alumínio e uma tampa em polipropileno.

50 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma tampa de borracha de clorobutilo, um selo de alumínio e uma tampa em polipropileno.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis de 10 ml.

Embalagem com 2 frascos para injetáveis de 10 ml.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis de 50 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não agitar o frasco para injetáveis.

Preparar a solução para perfusão utilizando técnicas de assepsia para garantir a esterilidade da solução depois de preparada.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização. Antes da diluição, inspecionar visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis quanto à presença de partículas ou alterações de coloração (o concentrado para solução para perfusão deve ser uma solução límpida a ligeiramente opalescente, e incolor a ligeiramente amarelada, sem partículas visíveis). Caso existam partículas ou alterações da coloração, não utilizar o frasco para injetáveis.

Calcular a dose e volume de ramucirumab necessários para preparar a solução para perfusão. Os frascos para injetáveis contêm 100 mg ou 500 mg sob a forma de uma solução de 10 mg/ml de ramucirumab. Utilizar apenas solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) como diluente.

Em caso de utilização de um recipiente pré-cheio para perfusão intravenosa

Com base no volume calculado de ramucirumab, retirar o volume correspondente de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) do recipiente pré-cheio de 250 ml para perfusão intravenosa.

Transferir em condições de assepsia o volume calculado de ramucirumab para o recipiente intravenoso. O volume total final do recipiente deve ser de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar adequadamente a solução. Não congelar nem agitar a solução para perfusão. Não diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Em caso de utilização de um recipiente para perfusão intravenosa vazio

Transferir em condições de assepsia o volume calculado de ramucirumab para o recipiente para perfusão intravenosa vazio. Adicionar uma quantidade suficiente de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para que o recipiente fique com um volume total de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar adequadamente a solução. Não congelar nem agitar a solução para perfusão. Não diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas. Caso se observem partículas, não utilizar a solução para perfusão.

Eliminar qualquer porção não utilizada de ramucirumab que fique num frasco para injetáveis, uma vez que o produto não contém conservantes antimicrobianos.

Administrar com uma bomba de perfusão. Utilizar um acesso separado para a perfusão com um filtro de baixa ligação às proteínas de 0,22 microns e, no final da perfusão, lavar o acesso com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0.9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/957/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de dezembro de 2014

Data da última renovação: 26 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
ESTADOS UNIDOS

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Espanha

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
França

O folheto informativo do medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em questão.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, seção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – frasco para injetáveis de 10 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyramza 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
ramucirumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml de concentrado contém 10 mg de ramucirumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóridato de histidina, glicina, polisorbato 80, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

100 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis

2 frascos para injetáveis

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após diluição.

Para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/957/001 – 1 frasco para injetáveis x 10 ml

EU/1/14/957/002 - 2 frascos para injetáveis x 10 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – frasco para injetáveis de 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Cyramza 10 mg/ml concentrado estéril
ramucirumab
Para administração IV após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/10 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS**CARTONAGEM – frasco para injetáveis de 50 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cyramza 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
ramucirumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml de concentrado contém 10 mg de ramucirumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóridato de histidina, glicina, polisorbato 80, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

500 mg/50 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após diluição.
Para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/957/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS– frasco para injetáveis de 50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Cyramza 10 mg/ml concentrado estéril
ramucirumab
Para administração IV após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/50 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cyramza 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão ramucirumab

Leia com atenção todo este folheto antes de este medicamento lhe ser administrado, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Cyramza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cyramza
3. Como lhe é administrado Cyramza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cyramza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cyramza e para que é utilizado

Cyramza é um medicamento para o carcinoma que contém a substância ativa ramucirumab, um anticorpo monoclonal. Trata-se de uma proteína especializada que pode reconhecer e ligar-se a qualquer proteína que se encontra nos vasos sanguíneos, designada por “recetor 2 do FCEV”. Este recetor é necessário para o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos. Para crescer, o carcinoma precisa que se desenvolvam novos vasos sanguíneos. Ao ligar-se ao “recetor 2 do FCEV” e ao bloqueá-lo, este medicamento interrompe a irrigação sanguínea das células cancerígenas.

Cyramza é administrado em combinação com paclitaxel, outro medicamento anticancerígeno, para tratamento do carcinoma do estômago avançado (ou carcinoma da junção entre o esófago e o estômago) em adultos cuja doença se tenha agravado após o tratamento com medicamentos anticancerígenos.

Cyramza é utilizado para tratamento do carcinoma do estômago avançado (ou do carcinoma da junção entre o esófago e o estômago) em adultos cuja doença se tenha agravado após o tratamento com medicamentos anticancerígenos e para os quais o tratamento com Cyramza em associação com paclitaxel não seja apropriado.

Cyramza é utilizado para tratamento de carcinomas avançados do cólon ou do reto (partes do intestino grosso) em adultos. É administrado com outros medicamentos designados por “quimioterapia FOLFIRI”, que incluem “5-fluorouracilo”, “ácido folínico” e “irinotecano”.

Cyramza é administrado em combinação com o erlotinib, outro medicamento anticancerígeno, como a primeira terapêutica para o tratamento de doentes adultos com carcinoma avançado de pulmão de células não pequenas quando as células cancerígenas apresentam alterações específicas (mutações) no gene receptor do fator de crescimento epidérmico.

Cyramza é administrado em combinação com docetaxel, outro medicamento anticancerígeno, para tratamento do carcinoma do pulmão avançado em adultos cuja doença se tenha agravado após o tratamento com medicamentos anticancerígenos.

O Cyramza é utilizado no tratamento do carcinoma do fígado em adultos que tenham sido previamente tratados com outro medicamento anticancerígeno (sorafenib) e que tenham um nível elevado de uma proteína particular no sangue (alfa-fetoproteína).

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cyramza

Não lhe deve ser administrado Cyramza

- se tem alergia ao ramucirumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se existir evidência radiológica de que o cancro do pulmão tem uma cavidade ou um buraco ou se o cancro do pulmão estiver perto dos grandes vasos.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro **antes** de utilizar Cyramza se:

- tem alguma doença que aumente o risco de hemorragia. Informe também o seu médico se estiver a tomar medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia ou que afetem a capacidade de coagulação do sangue. Nesses casos, o seu médico irá fazer periodicamente análises ao sangue para monitorizar o risco de hemorragia;
- tem cancro do fígado e teve uma hemorragia prévia de veias dilatadas no tubo digestivo (esófago) ou pressão alta na veia porta, que transporta o sangue do intestino e do baço para o fígado.
- tem cancro do pulmão e teve uma hemorragia recente no pulmão (tosse com sangue vermelho vivo) ou se toma regularmente anti-inflamatórios não-esteroides ou medicamentos que afetam a coagulação do sangue;
- tem tensão arterial elevada. Cyramza pode aumentar a incidência de tensão arterial elevada. O seu médico irá garantir que, caso tenha tensão arterial elevada, esta será controlada antes de iniciar o tratamento com Cyramza. O seu médico irá monitorizar a sua pressão arterial e fazer os ajustes necessários no seu medicamento para a pressão arterial durante o tratamento com Cyramza. O tratamento com Cyramza pode ter de ser interrompido temporariamente até que a tensão arterial elevada seja controlada com medicamentos, ou permanentemente, no caso de não se conseguir um controlo adequado da pressão arterial.
- tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.
- vai ser submetido a uma cirurgia planeada ou se foi recentemente submetido a uma cirurgia ou, ainda, se tiver dificuldade na cicatrização de feridas após a cirurgia. Cyramza pode aumentar o risco de problemas de cicatrização de feridas. Não deverá fazer o tratamento com Cyramza durante um período mínimo de 4 semanas antes de ser submetido à cirurgia planeada. O seu médico decidirá quando poderá reiniciar o tratamento. Se tiver uma ferida com dificuldade em cicatrizar durante o tratamento, a administração de Cyramza será suspensa até que a ferida esteja completamente cicatrizada.
- tem doença hepática grave (“cirrose”) e as perturbações a ela associadas como, por exemplo, a acumulação excessiva de líquidos no abdómen (“ascite”). O seu médico irá avaliar consigo se os benefícios potenciais do tratamento justificam os riscos potenciais para si. Se tiver cancro do fígado, o seu médico irá monitorizar os sinais e sintomas de confusão e/ou desorientação associados a problemas crónicos do fígado e irá interromper o tratamento com Cyramza caso desenvolva estes sinais e sintomas.
- tem problemas renais graves. Os dados disponíveis sobre a utilização com segurança de Cyramza em doentes com compromisso grave da função renal são limitados.

Fale **imediatamente** com o seu médico ou enfermeiro, caso algum dos acontecimentos a seguir referidos se aplique a si (ou se não tiver a certeza) **durante o tratamento** com Cyramza **ou em qualquer momento posterior ao tratamento**:

- **Bloqueio das artérias por um coágulo de sangue** (“acontecimento tromboembólico arterial”): Cyramza pode provocar coágulos sanguíneos nas suas artérias. Os coágulos de sangue nas artérias podem causar problemas graves, incluindo ataque cardíaco ou AVC. Os sintomas de um ataque cardíaco podem incluir dor ou sensação de peso no peito. Os sintomas de um AVC podem incluir dormência ou fraqueza súbita num braço, perna e cara, sensação de confusão, dificuldade em falar ou em perceber o que os outros dizem, dificuldade súbita em andar ou perda de equilíbrio ou coordenação ou, ainda, sensação súbita de vertigens. Cyramza será permanentemente interrompido no caso de desenvolver um coágulo sanguíneo nas artérias.
- **Perfurações na parede do intestino** (“perfuração gastrointestinal”): Cyramza pode aumentar o risco de ter uma perfuração na parede do seu intestino. Os sintomas incluem dor abdominal intensa, vômitos, febre ou arrepios. Cyramza será permanentemente interrompido no caso de ter uma perfuração na parede do seu intestino.
- **Hemorragia grave**: Cyramza pode aumentar o risco de hemorragia grave. Os sintomas podem incluir: cansaço extremo, fraqueza, tonturas ou alteração da cor das fezes. Cyramza será permanentemente interrompido caso tenha uma hemorragia grave.
- **Reação relacionada com a perfusão**: Durante o tratamento com Cyramza podem surgir reações relacionadas com a perfusão, porque é administrado por perfusão intravenosa “gota a gota” (ver secção 3). O seu médico ou enfermeiro irão verificar a ocorrência de quaisquer efeitos indesejáveis durante a perfusão. Os sintomas podem incluir: aumento da tensão muscular, dores nas costas, dor e/ou sensação de aperto no peito, arrepios, rubor, dificuldade em respirar, sibilos e sensação de formigueiro ou dormência nas mãos ou nos pés. Em casos graves, os sintomas podem incluir desconforto respiratório causado pelo estreitamento das vias aéreas, aumento do ritmo cardíaco e sensação de desmaio. Cyramza será permanentemente interrompido caso tenha uma reação grave relacionada com a perfusão.
- **Uma condição cerebral rara, porém grave**, chamada “síndrome da encefalopatia posterior reversível” ou “PRES”: o Cyramza pode aumentar o risco de desenvolver esta condição cerebral. Os sintomas podem incluir ataques (convulsões), dor de cabeça, enjoo (náusea), enjoo (vômito), cegueira ou nível reduzido de consciência, com ou sem pressão arterial alta. Se manifestar esta condição cerebral, o Cyramza será interrompido.
- **Insuficiência cardíaca**: Cyramza, quando administrado em associação com quimioterapia ou erlotinib pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca. Os sintomas podem incluir fraqueza e fadiga, inchaço, e acumulação de líquido nos pulmões, que pode causar falta de ar. Os seus sintomas serão avaliados e poderá ser considerada a suspensão do seu tratamento com Cyramza.
- **Ligações ou passagens anormais em forma de tubo dentro do corpo** (“fístula”): Cyramza pode aumentar o risco de surgirem ligações ou passagens anormais em forma de tubo dentro do organismo entre órgãos internos e a pele ou outros tecidos. Cyramza será permanentemente interrompido caso desenvolva uma fístula.
- **Resultado anormal na análise à urina** (“proteinúria”): Cyramza pode aumentar o risco de desenvolvimento ou agravamento de níveis anormais de proteínas na urina. O tratamento com Cyramza pode ter de ser temporariamente interrompido até os níveis de proteínas na urina baixarem e, depois, o tratamento deve ser retomado mas com uma dose mais baixa. O tratamento pode ter de ser permanentemente descontinuado se os níveis de proteínas na urina não baixarem o suficiente.
- **Inflamação da boca** (“estomatite”): Cyramza, quando administrado em associação com quimioterapia, pode aumentar o risco de desenvolvimento de inflamação na boca. Os sintomas

podem incluir sensação de ardor na boca, formação de úlceras, bolhas ou inchaço. O seu médico poderá prescrever-lhe um tratamento para aliviar os sintomas.

- **Febre ou infeção:** Pode ter uma temperatura de 38°C ou superior durante o tratamento (pois pode ter menos glóbulos brancos do que é normal, o que acontece com muita frequência). Os sintomas podem incluir suores ou outros sinais de infeção, como dores de cabeça, dores nos membros ou diminuição do apetite. A infeção (sépsis) pode ser grave e potencialmente fatal.
- **Doentes idosos com cancro do pulmão:** O seu médico irá avaliar cuidadosamente qual o tratamento mais indicado para si.

Crianças e adolescentes

Cyramza não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos de idade, pois não existem informações sobre a sua ação neste grupo etário.

Outros medicamentos e Cyramza

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo medicamentos de venda livre e medicamentos à base de plantas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento ou por um período mínimo de 3 meses após a última dose de Cyramza. Fale com o seu médico sobre qual o melhor contraceptivo para si.

Uma vez que Cyramza inibe o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, pode diminuir as probabilidades de engravidar ou manter a gravidez. Pode também causar anomalias congénitas. Não deve utilizar este medicamento durante a gravidez. Se engravidar durante o tratamento com Cyramza, o seu médico irá decidir consigo se os benefícios do tratamento para si são superiores aos possíveis riscos para si ou para o feto.

Desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno, podendo afetar o lactente. Por isso, não deve amamentar durante o tratamento com Cyramza nem durante um período mínimo de 3 meses depois da última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cyramza tem um efeito nulo ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se tiver qualquer sintoma que afete a sua capacidade de concentração e reação, não conduza veículos nem utilize quaisquer máquinas, até que o efeito desapareça.

Cyramza contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada frasco para injetáveis de 10 ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém aproximadamente 85 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 50 ml. Isto é equivalente a 4% da ingestão diária máxima recomendada na dieta para um adulto.

3. Como lhe é administrado Cyramza

Este tratamento para o carcinoma ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro.

Dose e frequência de administração

A quantidade correta de Cyramza necessária para tratar a sua doença será calculada pelo seu médico ou enfermeiro em função do seu peso corporal.

A dose recomendada de Cyramza para tratamento do carcinoma gástrico, para tratamento do carcinoma avançado do cólon ou do reto e para o tratamento do cancro do fígado é de 8 mg por kg de peso corporal de 2 em 2 semanas.

A dose recomendada de Cyramza para tratamento do carcinoma do pulmão é de 10 mg por kg de peso corporal de 2 em 2 semanas quando administrado em combinação com erlotinib ou uma vez a cada 3 semanas quando administrado em combinação com docetaxel.

O número de perfusões irá depender da forma como responde ao tratamento. O seu médico decidirá isso consigo.

Medicação prévia

Poderá ser-lhe dado outro medicamento para reduzir o risco de uma reação relacionada com a perfusão antes de Cyramza lhe ser administrado. Se tiver qualquer reação relacionada com a perfusão durante o tratamento com Cyramza, ser-lhe-á dada medicação prévia em todas as futuras perfusões.

Ajustes da dose

Durante cada administração, o seu médico ou enfermeiro irá verificar a ocorrência de quaisquer efeitos indesejáveis.

Se tiver uma reação relacionada com a perfusão durante o tratamento, o tempo da perfusão será aumentado durante o resto dessa perfusão e em todas as futuras perfusões.

A quantidade de proteínas da sua urina irá ser regularmente verificada durante o tratamento. Dependendo do nível de proteínas, Cyramza pode ser temporariamente interrompido. Quando o nível de proteínas da urina tiver descido para um determinado valor, o tratamento pode ser retomado com uma dose mais pequena.

Método e via de administração

Cyramza é um concentrado para solução para perfusão (também denominado “concentrado estéril”). Um farmacêutico hospitalar, um enfermeiro ou um médico irão diluir o conteúdo do frasco para injetáveis numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) antes de o utilizarem. Este medicamento é administrado por perfusão pelo sistema gota-a-gota durante um período de cerca de 60 minutos.

O tratamento com Cyramza será temporariamente interrompido se:

- desenvolver tensão arterial elevada, até que esta esteja controlada com anti-hipertensivos
- tiver problemas com a cicatrização de feridas, até que a ferida esteja cicatrizada
- for submetido a uma cirurgia planeada, quatro semanas antes da cirurgia.

O tratamento com Cyramza será permanentemente interrompido se:

- desenvolver um coágulo sanguíneo nas suas artérias
- desenvolver uma perfuração na parede do intestino
- tiver uma hemorragia grave
- tiver uma reação grave relacionada com a perfusão
- desenvolver tensão arterial elevada que não possa ser controlada com medicação
- surgir mais do que uma certa quantidade de proteínas na sua urina ou se desenvolver uma doença renal grave (síndrome nefrótica)
- desenvolver ligações ou passagens em forma de tubo dentro do organismo entre órgãos internos e a pele ou outros tecidos (fístula).
- desenvolver confusão e/ou desorientação associado com problemas no fígado crónicos
- diminuir a função renal (no contexto de insuficiência do fígado)

Quando lhe é administrado Cyramza em combinação com paclitaxel ou docetaxel:

Paclitaxel e docetaxel também são administrados numa veia pelo sistema gota-a-gota (perfusão intravenosa) durante um período de cerca de 60 minutos. Se Cyramza lhe for administrado no mesmo dia de paclitaxel ou docetaxel, Cyramza será administrado primeiro.

A quantidade de paclitaxel ou docetaxel necessária é baseada na sua área de superfície corporal. O seu médico ou o farmacêutico hospitalar irão calcular a área da sua superfície corporal medindo a sua altura e o seu peso e, depois disso, calcularão a dose correta para si.

A dose recomendada de paclitaxel é de 80 mg por metro quadrado (m²) de área de superfície corporal uma vez por semana, durante 3 semanas, seguindo-se uma semana sem tratamento.

A dose recomendada de docetaxel é de 75 mg por metro quadrado (m²) de área de superfície corporal uma vez de 3 em 3 semanas. Se for originário da Ásia Oriental, poderá ser-lhe administrada uma dose inicial reduzida de docetaxel de 60 mg por metro quadrado da área da sua superfície corporal uma vez de 3 em 3 semanas.

Antes de lhe ser administrada qualquer perfusão de paclitaxel, fará análises ao sangue para ver se o seu hemograma está suficientemente elevado e se o seu fígado está a funcionar bem.

Para mais informações, consulte o folheto informativo de paclitaxel ou docetaxel.

Quando lhe é administrado Cyramza em combinação com FOLFIRI

A quimioterapia FOLFIRI é administrada por perfusão intravenosa, depois de a perfusão de Cyramza ter terminado. Consulte os folhetos informativos dos outros medicamentos que compõem o seu tratamento para ver se são indicados para si. Em caso de dúvida, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se há alguma razão que o impeça de utilizar esses medicamentos.

Quando lhe é administrado Cyramza em combinação com erlotinib

Consulte o folheto informativo do erlotinib para obter informações sobre o erlotinib e ver se é indicado para si. Em caso de dúvida, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se há alguma razão que o impeça de utilizar erlotinib.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves a seguir mencionados, que foram observados durante o tratamento com Cyramza (veja também **O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cyramza**):

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- **perfuração na parede do intestino:** trata-se de uma perfuração que se desenvolve no estômago ou intestino. Os sintomas incluem dor abdominal grave, vômitos, febre ou arrepios.
- **sangramento intestinal grave:** os sintomas podem incluir cansaço extremo, fraqueza, tonturas ou alteração da cor das fezes.
- **coágulos de sangue nas artérias:** os coágulos de sangue nas artérias podem causar ataque cardíaco ou AVC. Os sintomas de um ataque cardíaco podem incluir dor ou sensação de peso no peito. Os sintomas de um AVC podem incluir dormência ou fraqueza súbitas num braço, perna e cara, sensação de confusão, dificuldade em falar ou em perceber o que os outros dizem, dificuldade súbita em andar ou perda de equilíbrio ou coordenação ou, ainda, sensação súbita de vertigens.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- condição cerebral chamada de síndrome da encefalopatia posterior reversível: os sintomas podem incluir ataques (convulsões), dor de cabeça, sentir-se enjoado (náusea), estar enjoado (vômitos), cegueira ou nível reduzido de consciência, com ou sem pressão arterial alta.

Informe o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de cansaço ou fraqueza
- diminuição do número de glóbulos brancos (pode aumentar o risco de infecção)
- infecções
- diarreia
- queda de cabelo
- sangramento pelo nariz
- inflamação do revestimento da boca
- pressão arterial elevada
- redução de glóbulos vermelhos, o que pode tornar a pele pálida
- inchaço das mãos, dos pés e das pernas devido à retenção de líquidos
- diminuição do número de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- dor abdominal
- proteínas na urina (teste de urina alterado)
- dores de cabeça
- inflamação de membranas mucosas, nomeadamente os aparelhos digestivo e respiratório

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- febre acompanhada de uma diminuição dos glóbulos brancos
- níveis baixos no sangue de uma proteína chamada albumina
- reações relacionadas com a perfusão
- erupção na pele
- vermelhidão, inchaço, dormência/formigueiro ou dor e/ou descamação da pele das mãos e/ou pés (designado por síndrome mão-pé)
- rouquidão
- sangramento nos pulmões
- níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia), o que pode causar cansaço e confusão ou espasmos musculares
- sangramento das gengivas
- confusão e/ou desorientação em doentes com problemas crónicos no fígado
- bloqueio intestinal; os sintomas podem incluir prisão de ventre e dor abdominal
- baixa atividade da glândula tiroide que pode causar cansaço ou aumento de peso (hipotireoidismo)
- crescimento anormal de vasos sanguíneos
- infecção grave (sépsis)
- níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia), o que pode causar fraqueza muscular, espasmos ou ritmo cardíaco anormal

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- um problema cardíaco quando o músculo cardíaco não bombeia o sangue tão bem quanto deveria, causando falta de ar e inchaço das pernas e dos pés

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- coagulação sanguínea anormal em pequenos vasos sanguíneos.

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).

Cyramza pode causar alterações nas suas análises. Dos efeitos indesejáveis acima referidos, estas alterações podem ser: número de leucócitos baixo; número de plaquetas baixo; nível de albumina, potássio ou sódio no sangue baixos; presença de proteínas na urina.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cyramza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis. A data de validade refere-se ao último dia desse mês.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar nem agitar a solução para perfusão. Não administrar a solução, se observar partículas ou alterações da coloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cyramza

- A substância ativa é ramucirumab. Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de ramucirumab.
- Cada frasco de 10 ml contém 100 mg de ramucirumab.
- Cada frasco de 50 ml contém 500 mg de ramucirumab.
- Os outros componentes são histidina, monoclóridrato de histidina, cloreto de sódio, glicina (E640), polisorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Cyramza contém sódio”).

Qual o aspeto de Cyramza e conteúdo da embalagem

O concentrado para solução para perfusão (ou concentrado estéril) é uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelada num frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha.

Cyramza está disponível em embalagens de:

- 1 frasco de 10 ml
- 2 frascos de 10 ml
- 1 frasco de 50 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Baixos

Fabricante

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Espanha

Lilly France Fegersheim
2 rue do Colonel Lilly
67640 Fegersheim
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly e Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Não agite o frasco para injetáveis.

Prepare a solução para perfusão utilizando técnicas de assepsia para garantir a esterilidade da solução depois de preparada.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização. Antes da diluição, inspecione visualmente o conteúdo do frasco quanto à presença de partículas ou alterações de coloração (o concentrado para solução para perfusão deve ser límpido a ligeiramente opalescente, e incolor a ligeiramente amarelado, sem partículas visíveis). Caso existam partículas ou alterações da coloração, não utilize o frasco para injetáveis.

Calcule a dose e volume de ramucirumab necessários para preparar a solução para perfusão. Os frascos para injetáveis contêm 100 mg ou 500 mg sob a forma de uma solução de 10 mg/ml de ramucirumab. Utilize apenas uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) como diluente.

Em caso de utilização de um recipiente pré-cheio para perfusão intravenosa

Com base no volume calculado de ramucirumab, retire o volume correspondente de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) do recipiente pré-cheio com 250 ml para perfusão intravenosa. Transfira em condições de assepsia o volume calculado de ramucirumab para o recipiente intravenoso. O volume total final do recipiente deve ser de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar adequadamente a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Em caso de utilização de um recipiente para perfusão intravenosa vazio

Transfira em condições de assepsia o volume calculado de ramucirumab para o recipiente para perfusão intravenosa vazio. Adicione uma quantidade suficiente de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para que o recipiente fique com um volume total de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar adequadamente a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Após a diluição e preparação, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a duração e as condições de conservação após a abertura mas antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser, em circunstâncias normais, superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas. Caso observe partículas, não utilize a solução para perfusão.

Elimine qualquer porção não utilizada de ramucirumab que fique num frasco para injetáveis, uma vez que o produto não contém conservantes antimicrobianos.

Administre com uma bomba de perfusão. Utilize um acesso separado para a perfusão com um filtro de baixa ligação às proteínas de 0,22 microns e, no final da perfusão, lave o acesso com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.