Actemra®

(tocilizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para diluição para infusão
80 mg/4 mL e 200 mg/10 mL

Actemra® **Roche**

tocilizumabe

Medicamento Antirreumático Biológico Modificador da Doença

APRESENTAÇÕES
Solução injetável concentrada para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL de tocilizumabe.

INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL de **Actemra®** contém 20 mg de tocilizumabe.
Princípio ativo: tocilizumabe
Excipientes: polissorbato 80, sacarose (50 mg/mL), fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Actemra® em associação com metotrexato (MTX) é indicado no tratamento da artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. Neste grupo de pacientes, **Actemra®** pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Actemra® é indicado para o tratamento de artrite reumatoide ativa, moderada a grave em pacientes adultos, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) não tenha trazido os benefícios esperados:
- Após falha de esquema combinado com DMARDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou
- Após falha do agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico.

Neste grupo de pacientes, **Actemra®** pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e/ou outros DMARDs.

Actemraâ em combinação com metotrexato (MTX) está indicado também para tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. **Actemra**â pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Actemraâ está indicado também para tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente a terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos. Na AIJS, Actemraâ pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Actemra® faz parte dos novos medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença (DMARDs). É considerado um DMARD biológico, porque organismos vivos estão envolvidos na sua produção, o que não ocorre com DMARDs sintéticos, como o metotrexato, por exemplo.

Actemra® é um anticorpo (substância que ajuda na defesa do organismo) humanizado que bloqueia a ação da interleucina 6 (IL-6), uma proteína que promove a inflamação crônica na AR. Em pacientes com AR, observam-se níveis elevados de IL-6 na articulação, e seus níveis no sangue correlacionam-se bem com a atividade da doença.
Tocilizumabe (TCZ) neutraliza a ação da IL-6, o que resulta em melhora significativa e clinicamente superior, quando comparado ao tratamento com DMARDs tradicionais (como o metotrexato [MTX] e outros) em populações estudadas com AR ativa moderada a grave.

O uso de **Actemra®** resultou em normalização dos níveis de hemoglobina (é uma proteína que transporta oxigênio no sangue) em pacientes com níveis de hemoglobina abaixo do limite de normalidade no início dos estudos clínicos com **Actemra®**. Em pacientes com níveis normais de hemoglobina no início dos estudos, **Actemra®** não causou seu aumento significativo.
Actemra® foi mais efetivo que a terapia controle na melhora da qualidade de vida dos pacientes.
O tratamento continuado resulta, no mínimo, em eficácia sustentada e, em alguns pacientes, pode promover benefícios adicionais.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Actemra® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao tocilizumabe ou aos componentes da fórmula.
O tratamento com **Actemra®** não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

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

Geral
Este medicamento deverá ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da AR e que tenham conhecimento suficiente sobre o produto.

A substituição de **Actemra®** por qualquer outro medicamento biológico requer o consentimento do médico prescritor.

Todas as indicações
Infecções
Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores, que incluem tocilizumabe.
Pacientes com infecções ativas (em que o agente causal esteja presente e se multiplicando) não devem iniciar tratamento com **Actemra®**, e sua administração deve ser interrompida, se o paciente desenvolver infecção grave, até que seja resolvida. Informe seu médico se você tem história de infecções recorrentes ou alguma condição subjacente (por exemplo, diverticulite – inflamação do intestino delgado ou grosso ou diabetes) que possa predispô-lo(a) a infecções.
Procure imediatamente seu médico caso apareça qualquer sinal / sintoma sugestivo de infecção, para garantir rapidamente a detecção de infecções potencialmente graves e instituição de tratamento apropriado.

Complicações da diverticulite (divertículos são sacos que surgem na parede do intestino grosso): foram relatados eventos de perfuração diverticular como complicação de diverticulite em pacientes tratados com **Actemra®**. Tocilizumabe deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou doença diverticular. Pacientes que apresentam sintomas potencialmente indicativos de complicações de doença diverticular, tais como dor abdominal, devem ser avaliados prontamente para que haja identificação precoce de perfuração gastrintestinal.

Tuberculose: embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de reativação da tuberculose. Portanto, médicos, seus pacientes e os responsáveis pelas crianças com AIJP ou AIJS com histórico de infecção por tuberculose devem estar atentos quanto à manifestação de sintomas da doença e realizar periodicamente radiografia de tórax. Todos

os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas
Vacinas vivas e / ou vivas atenuadas **não devem** ser administradas a pacientes que estão em tratamento com **Actemra®**.
Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecções de pessoas que receberam vacinas vivas para pacientes em uso de **Actemra®**.
Em um estudo aberto randomizado, pacientes adultos com AR tratados com tocilizumabe e MTX conseguiram produzir resposta às vacinas contra pneumonia (vacina antipneumocócica 23-valente (polissacarídea)) e tétano (toxoide tetânico), comparáveis com a resposta de pacientes tratados apenas com MTX.

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, se possível, sejam vacinados de acordo com as recomendações atuais antes de iniciar a terapia com **Actemra®**. O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com **Actemra®** deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes que alteram a função do sistema imunológico (conhecidos como imunossupressores).

Reações de hipersensibilidade
Reações graves de hipersensibilidade (inclusive reação anafilática – reação alérgica grave) foram relatadas em associação a tocilizumabe. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas que necessitaram de interrupção permanente de **Actemra®** foram tratadas com sucesso com corticosteroides injetáveis (medicamento que podem ser utilizados em casos de alergia), epinefrina e outras medicações sintomáticas. Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante a infusão de tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.
Na fase de pós-comercialização, eventos de hipersensibilidade grave e anafilaxia ocorreram em pacientes tratados com uma variedade de doses de tocilizumabe, com ou sem terapias concomitantes, pré-medicações e/ou reação de hipersensibilidade prévia. Na fase de pós-comercialização, casos com desfecho fatal foram relatados durante o uso de **Actemra®** intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática
Informe seu médico se você possui alguma doença ativa no fígado ou insuficiência hepática.

Reativação viral
Reativação viral (por exemplo, vírus da hepatite B) tem sido relatada em terapias biológicas para artrite reumatoide. Em estudos clínicos com tocilizumabe, os pacientes recrutados com resultados positivos para o vírus da hepatite foram excluídos.

Distúrbios desmielinizantes

Os médicos devem estar vigilantes quanto a sintomas potencialmente indicativos de início de distúrbios de desmielinização central. O potencial para a desmielinização central com **Actemra®** é desconhecido até o momento, mas esclerose múltipla e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica foram relatadas raramente em estudos clínicos para artrite reumatoide.

Risco cardiovascular
Pacientes com artrite reumatoide tem um risco elevado de doenças cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (como hipertensão e hiperlipidemia) acompanhados e controlados como parte do seguimento de rotina.

Artrite idiopática juvenil sistêmica
Síndrome de ativação macrofágica (SAM)

A SAM é uma doença grave com risco de morte que pode se desenvolver em pacientes com AIJS. **Actemra®** não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM.

Exames laboratoriais

Neutropenia (diminuição do número de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue)
O tratamento com tocilizumabe associa-se à maior incidência de neutropenia.
No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao tratamento de infecções sérias nos estudos clínicos.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia.

O tratamento não é recomendado quando o número absoluto de glóbulos brancos (neutrófilos) estiver abaixo de $500/mm^3$($0,5 \times 10^9$/L).
Na AR, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.
Na AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas.

Trombocitopenia (redução do número de plaquetas, células responsáveis pela coagulação do sangue)
O tratamento com tocilizumabe associa-se à redução do número de plaquetas.
No entanto, não se observou associação entre redução do número de plaquetas relacionada ao tratamento e casos graves de sangramento nos estudos clínicos.
Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número reduzido de plaquetas. O tratamento não é recomendado a pacientes com número de plaquetas inferior a $50.000/mm^3$ (50×10^3/µL).
Na AR, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.
Na AIJP e AIJS, a contagem de plaquetas deve ser monitorada no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas.

Elevação das transaminases hepáticas (substâncias existentes no fígado, responsáveis pela sua função)
Nos estudos clínicos, foi observada elevação leve a moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento com tocilizumabe, sem progressão para danos no fígado. Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos com potencial hepatotóxico (que são tóxicos para o fígado, tais como metotrexato) foram administrados concomitantemente com tocilizumabe.
Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com elevação das transaminases ALT ou AST. O tratamento não é recomendado a pacientes com ALT ou AST acima de 5 x o limite superior da normalidade (LSN) (TGP ou TGO > 5 x LSN).
Na AR, as transaminases devem se monitoradas de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.
Na AIJP e AIJS, as transaminases devem ser monitoradas no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas.

Parâmetros lipídicos (quantidade de gordura)
Foram observadas elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol, triglicérides e / ou lipoproteína de baixa densidade – LDL – popularmente conhecido como mau colesterol.
Em pacientes tratados com tocilizumabe, os níveis de lipídios devem ser monitorados de quatro a oito semanas após o início do tratamento com tocilizumabe. Os pacientes devem ser tratados de acordo com os protocolos clínicos locais para o tratamento de hiperlipidemia.

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

Não existem dados adequados sobre o uso de **Actemra®** em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese (malformações), mas demonstrou número maior de aborto espontâneo / óbito com dose elevada. A relevância desses dados para humanos é desconhecida.
Actemra® só deve ser usado se os potenciais benefícios clínicos provenientes de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.
Não se sabe se tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora alguns tipos de anticorpos passem para o leite humano, a absorção de tocilizumabe pela criança por meio do aleitamento é improvável, por causa da rápida desintegração dessas proteínas no estômago. A decisão em manter / interromper o aleitamento materno ou manter / interromper a terapia com **Actemra®** deve ser adotada, levando em consideração o benefício do aleitamento materno para a criança e o benefício da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Advertências para populações especiais:
Pacientes com doença nos rins (insuficiência dos rins), doença no fígado (insuficiência do fígado), crianças e idosos: vide item "Como devo usar este medicamento? – Instruções especiais de administração".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Não foram realizados estudos específicos sobre os efeitos de **Actemra®** na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que tocilizumabe afete a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Abuso e dependência
Não foram realizados estudos sobre efeitos potenciais de dependência causados por tocilizumabe. No entanto, não existem evidências de que o tratamento com tocilizumabe resulte em dependência ou abuso.
Até o momento, não há informações de que tocilizumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Atenção diabéticos: contém açúcar. Cada mL da solução de tocilizumabe contém 50 mg de sacarose. Se o paciente for diabético, dependendo do volume de tocilizumabe administrado, é conveniente realizar controle da glicemia, por meio de Destrostix, após a infusão.

Principais interações medicamentosas

O metotrexato, os anti-inflamatórios gerais (não esteroidais) e os corticosteroides não influenciaram a farmacocinética (etapas de transformação do medicamento dentro do organismo, desde sua ingestão até eliminação) de tocilizumabe em pacientes com AR.

Não há experiência do uso de tocilizumabe em combinação com outros antagonistas de TNF ou outros tratamentos biológicos em pacientes com artrite reumatoide. O uso de **Actemra®** com outros agentes biológicos não é recomendado.

Ao introduzir ou interromper tratamento com tocilizumabe em pacientes tratados com atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos, deve-se monitorar as doses desses medicamentos, pois elas podem requerer ajuste, a fim de manter o efeito terapêutico.

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

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

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

Actemra® deve ser armazenado entre 2 e 8 ºC e protegido da luz. **Não congelar.** Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

O profissional da saúde saberá como armazenar este medicamento depois de aberto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução de **Actemra®** para infusão intravenosa é um líquido transparente a opalescente (turvo), de incolor a amarelo pálido, e não contém conservantes.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é de uso hospitalar e deve ser preparado por um profissional da saúde, em condições assépticas (livres de contaminação). Antes de ser administrado, o conteúdo do frasco deve ser misturado com soro fisiológico para infusão na veia (via intravenosa).

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AR é:
- 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas.

A pacientes com peso corporal acima de 100 kg doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJP é:
- 10 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg,

a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJS é:
– 12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,
– 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg,
a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.

O tempo total recomendado de infusão de tocilizumabe é de uma hora.

Caso você apresente alterações em exames laboratoriais, seu médico poderá modificar a dose de tocilizumabe ou interromper o tratamento.

Instruções especiais de administração
Crianças: a segurança e a eficácia de tocilizumabe intravenoso em crianças com condições diferentes de AIJP ou AIJS não foram estabelecidas. Não há estudos com crianças abaixo de 2 anos.
Idosos: não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos.
Insuficiência dos rins: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência dos rins leve ou moderada. **Actemra®** não foi estudado em pacientes com insuficiência dos rins grave.
Insuficiência do fígado: a segurança e a eficácia de tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência do fígado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Actemra®**.

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

Estudos clínicos

O perfil de segurança nesta seção foi baseada em 4458 pacientes expostos a tocilizumabe em estudos clínicos; a maior parte desses pacientes estava participando de estudos sobre AR (n = 4009), enquanto que o restante da experiência vem de estudos sobre pAIJ (n = 188), sAIJ (n = 112) e ACG (n = 149). O perfil de segurança de tocilizumabe nessas indicações continua semelhante e não diferenciada.

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com **Actemra®** foram:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções de vias aéreas superiores.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): celulite (inflamação dos tecidos abaixo da pele), pneumonia, herpes simples oral (tipo de erupção com vesículas causada por vírus), herpes-zóster (reativação do vírus da varicela em uma raiz nervosa, provocando dor geralmente intensa e vesículas na pele da região correspondente àquele nervo, popularmente conhecido como "cobreiro"), dor na região da barriga, ulcerações na boca (aftas), gastrite, erupções (nome genérico para lesões de pele, geralmente avermelhadas), coceira, urticária (erupção cutânea, com coceira, caracterizada por placas salientes), dor de cabeça, tonturas, aumento de enzimas do fígado, aumento da pressão sanguínea, leucopenia e neutropenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), aumento de colesterol, aumento de peso, edema periférico, reações alérgicas, reação no local de aplicação, tosse, falta de ar e conjuntivite.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utiliza este medicamento): diverticulite (inflamação do intestino delgado ou grosso), estomatite (aftas), úlcera gástrica, aumento da bilirrubina total (pigmento produzido pelo fígado a partir da hemoglobina e que pode se acumular em casos de lesão do próprio fígado ou das vias biliares por onde é eliminado), aumento de triglicérides (tipo de gordura dosado no sangue), nefrolitíase (condição na qual um ou mais cálculos estão presentes na pélvis ou nos cálices do rim ou no ureter), hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide).

Artrite reumatoide inicial - não tratado previamente com metotrexato
O perfil de segurança global observado nos pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que não haviam recebido tratamento prévio com MTX e agentes biológicos e que foram tratados com **Actemra®**, foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe.

Alterações laboratoriais
As alterações em exames laboratoriais encontradas nos estudos clínicos referem-se a alterações de células sanguíneas (número baixo de plaquetas e de neutrófilos), do figado (elevação de enzimas do fígado) e dos parâmetros lipídicos (elevação de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides). Seu médico avaliará as possíveis alterações laboratoriais.

Pós-comercialização

O perfil de segurança no período de pós-comercialização é consistente com os dados dos estudos clínicos, com exceção de relatos de anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumabe intravenoso. Síndrome de Stevens-Johnson (tipo de reação alérgica, com descamação da pele e mucosas e formação de bolhas) tem sido relatada durante o tratamento com tocilizumabe.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

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

Os dados disponíveis sobre superdose com **Actemra®** são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado em um paciente com mieloma múltiplo (câncer de um dos tipos de células do sangue, os plasmócitos, em que podem provocar também lesões nos ossos) que recebeu uma dose única de 40 mg/kg IV. Apesar da dose elevada, não foram observados efeitos colaterais.

Não foram observados efeitos colaterais graves provocados pelo medicamento em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg IV. Nesses indivíduos, observou-se queda do número de glóbulos brancos, que foi limitante da dose.

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

MS – 1.0100.0655
Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2.020 – CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/12/2017.

CDS 12.0H_IV_Pac

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS) ***	**Apresentações relacionadas**
21/03/2013	0217293/13-3	Inclusão Inicial de texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2010	670729/10-7	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	20/03/2013	VP / VPS: Faixa etária de uso do medicamento VP: 1. Para que este medicamento é indicado? / 3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 10. Superdose	VP / VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

23/05/2013	0411484/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2013	0290305/13-9	Alteração de texto de bula	14/05/2013	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas	VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações Adversas VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
22/10/2014	0952948/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2012	0558474/12-4	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	20/10/2014	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
14/09/2015	0816536/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4 0238113/13-3 0238108/13-7 0238129/13-0	Inclusão da Via de Administração Inclusão de Nova Concentração Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária Inclusão de Acondicionamento Primário	17/08/2015	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
18/04/2016	1572914/16-11	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4 0238113/13-3 0238108/13-7 0238129/13-0	Inclusão da Via de Administração Inclusão de Nova Concentração Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo	17/08/2015 (aditado em 14/09/2015)	VP (Intravenoso - IV) Nenhuma mudança VP (Subcutâneo - SC) Nova bula VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) Inclusão das informações relacionadas à via de administração subcutânea	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com

				0823165/15-6	Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária Inclusão de Acondicionamento Primário				dispositivo de segurança de agulha
09/12/2016	2582010/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582010/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso - IV) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VP (Subcutâneo - SC) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
13/01/2017	0067137/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2017	0067137/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

							VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar		SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
24/03/2017	0476447/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	0476447/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 7.Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
19/09/2017	1998944/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	1218872/16-7	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	21/08/17	**VP** 1. Para que este medicamento é indicado? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas	VP/VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

09/10/2017	2092712/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2016	2661752/16-3	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	18/09/17	**VPS** 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas **VP** 1. Para que este medicamento é indicado? (SC) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? (SC) 6. Como devo usar este medicamento? (SC e IV) 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? (SC e IV)	VP/VPS	SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 Ml
12/12/2017	Não Disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2017	Não Disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	**VP** Apresentações	VP	SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde