

Avastin®

(bevacizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Solução injetável 25 mg/mL
4 mL e 16 mL**

Antineoplásico

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Avastin® injetável 100 mg

Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado)..... 100 mg (25 mg/mL).

Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Avastin® injetável 400 mg

Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado)-..... 400 mg (25 mg/mL).

Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 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?

Câncer colorretal metastático (CCRm)

Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irrессecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.

Câncer de células renais metastático e/ ou avançado (mRCC)

Avastin®, em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e/ ou metastático.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (*International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV*).

Avastin®, em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Avastin® é o nome comercial para bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que age reduzindo a vascularização de tumores. Sem o suprimento de nutrientes que chega por meio dos vasos sanguíneos, o crescimento dos tumores e de suas metástases é inibido. O medicamento começa a agir logo após sua administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize **Avastin®** se for alérgico a qualquer componente do produto ou a outros produtos que contenham substâncias parecidas com bevacizumabe.

Gravidez e amamentação

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

No período pós-comercialização, foram observados casos de anormalidades em fetos de mulheres tratadas com **Avastin®** isolado ou em combinação com quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Se você for mulher com possibilidade de engravidar, siga rigorosamente as orientações do seu médico para evitar a gravidez durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Avastin®**.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres em fase de amamentação.

Não se sabe se bevacizumabe é excretado no leite humano, mas é muito provável que isso ocorra. Por isso, se você estiver amamentando, precisará interromper o aleitamento durante o tratamento e até, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Avastin®**.

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

Gerais

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

Perfurações gastrintestinais

Pacientes podem estar sob risco aumentado para desenvolvimento de perfuração gastrintestinal e da vesícula biliar, quando tratados com **Avastin®**.

Fístula (comunicação anormal entre duas regiões do corpo, como a fístula gastrintestinal: comunicação anormal entre o intestino e outra víscera abdominal ou a pele)

Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula, quando tratados com **Avastin®**.

Hemorragia

Pacientes tratados com **Avastin®** apresentam risco aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias associadas ao tumor. **Avastin®** deve ser suspenso em pacientes que apresentarem sangramento durante o tratamento com **Avastin®**, e, de acordo com o critério médico será definida sua reintrodução.

Baseando-se em diagnósticos por imagens, sinais ou sintomas, pacientes com metástases no sistema nervoso central (SNC) não tratadas foram rotineiramente excluídos dos estudos clínicos com

Avastin®. Portanto, o risco de hemorragia no SNC em tais pacientes não foi avaliado durante o tratamento em estudos clínicos em que os pacientes foram selecionados aleatoriamente. Os pacientes devem ser monitorados em relação aos sinais e sintomas de sangramento no SNC, e o tratamento com **Avastin®** deve ser interrompido em caso de sangramento intracraniano.

Não existe nenhuma informação sobre o perfil de segurança de **Avastin®** em pacientes com tendência congênita a hemorragias, alteração adquirida da coagulação ou recebendo dose plena de anticoagulantes para tratamento de tromboembolismo (formação de coágulo dentro de vaso sanguíneo, que pode migrar para outras regiões do corpo) antes do início do tratamento com **Avastin®**, porque pacientes com essas condições foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, recomenda-se cautela antes de iniciar o tratamento com **Avastin®** nesses pacientes. No entanto, pacientes que desenvolveram trombose venosa enquanto tratados com **Avastin®** não pareceram apresentar incidência aumentada de sangramento, quando tratados com dose plena de varfarina e **Avastin®** concomitantemente.

Infecções oculares graves após uso intravítreo (intraocular) não aprovado (vide item “Reações adversas”)

Casos individuais e agrupamentos de eventos adversos oculares graves foram relatados após uso intravítreo não aprovado de **Avastin®**, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

Hemorragia pulmonar / hemoptise (expectoração com sangue)

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com **Avastin®** podem ter risco de apresentar hemorragia pulmonar / hemoptise grave e, em alguns casos, fatal.

Hipertensão (pressão alta)

Hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes de iniciar o tratamento com **Avastin®**. Não existem informações sobre o efeito de **Avastin®** em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento com **Avastin®**. O monitoramento da pressão arterial é recomendável durante o tratamento com **Avastin®**.

Na maioria dos casos, a hipertensão foi adequadamente controlada com terapia anti-hipertensiva padrão para a situação individual do paciente afetado. **Avastin®** deve ser permanentemente interrompido, se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com medicamentos anti-hipertensivos ou se o paciente desenvolver crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva (alterações neurológicas por causa de pressão alta).

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)

Houve raros relatos de pacientes tratados com **Avastin®** que desenvolveram sinais e sintomas compatíveis com os da Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), um raro distúrbio neurológico que pode apresentar, dentre outros, os seguintes sinais e sintomas: convulsões, dor de cabeça, alteração do nível de consciência, distúrbio visual ou cegueira por alteração do cérebro, com ou sem hipertensão associada.

Tromboembolismo arterial (formação de coágulo dentro de artéria, que pode migrar para outras regiões do corpo)

Pacientes que recebem **Avastin®** mais quimioterapia com histórico de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade acima de 65 anos apresentam risco aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo arterial durante o tratamento com **Avastin®**.

Tromboembolismo venoso (formação de coágulo dentro de veia, que pode migrar para outras regiões do corpo)

Pacientes sob tratamento com **Avastin®** podem estar sob risco de desenvolver tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar (obstrução de vasos sanguíneos do pulmão por coágulos de sangue).

Insuficiência cardíaca congestiva (quando o coração não consegue bombear sangue suficiente para as necessidades do organismo)

Deve-se ter cautela ao tratar, com **Avastin®**, pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, tais como aqueles que apresentam obstrução ou outras alterações de artérias do coração ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) preexistente.

A maioria dos pacientes que desenvolveu ICC sofria de câncer de mama metastático e tinha recebido tratamento prévio com antraciclinas, além de radioterapia prévia na parede do hemitórax esquerdo ou outros fatores de risco, como doenças preexistentes do coração ou terapia concomitante cardiotóxica.

Neutropenia

Foram observados mais casos de neutropenia (redução do número de neutrófilos, que são glóbulos brancos e responsáveis principalmente pela defesa do organismo contra as bactérias), com ou sem febre, e casos de infecção associados à redução de neutrófilos (incluindo alguns óbitos) em pacientes tratados com alguns regimes de quimioterapia mielotóxicos (tóxicos para a medula óssea) associados a **Avastin®** que entre os tratados com quimioterapia sem adição de **Avastin®**.

Cicatrização

Avastin® pode alterar o processo de cicatrização. Foram relatadas graves complicações na cicatrização com consequências fatais.

Você não deve iniciar o tratamento com **Avastin®**, caso tenha se submetido, nos últimos 28 dias, à cirurgia de grande porte ou se apresenta ferida cirúrgica que não esteja completamente cicatrizada.

Raramente pode ocorrer fasciite necrosante (infecção rara nas camadas profundas da pele) em pacientes tratados com **Avastin®**. Ela é geralmente secundária a complicações no processo de cicatrização, perfuração gastrintestinal ou formação de fístula.

Proteinúria (proteínas na urina)

Em estudos clínicos, surgiram mais casos de proteinúria em pacientes que receberam **Avastin®** em combinação com quimioterapia que nos que receberam apenas quimioterapia.

Reações de hipersensibilidade (reação intensa e inadequada do sistema imunológico) e à infusão

Os pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão e de hipersensibilidade. Por isso, o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe. Caso alguma reação ocorra, a infusão deve ser interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas.

Insuficiência ovariana / fertilidade

Avastin® pode prejudicar a fertilidade feminina. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com **Avastin®**, estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com seu médico se você tiver potencial de engravidar.

Idosos

A idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo derrame cerebral e infarto, durante o tratamento com **Avastin®**.

Crianças

A eficácia e a segurança de **Avastin®** em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Avastin® não é aprovado para uso em pacientes abaixo de 18 anos. Em relatórios publicados, foram observados casos de osteonecrose (destruição de tecido ósseo) em outros locais além da mandíbula, em pacientes abaixo de 18 anos expostos à **Avastin®**.

Pacientes com funcionamento inadequado do fígado ou dos rins

A eficácia e a segurança de **Avastin®** em pacientes com funcionamento inadequado do fígado ou rins não foram estudadas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existe nenhuma evidência de que o tratamento com **Avastin®** resulte em aumento dos eventos adversos que possam prejudicar a capacidade mental ou levar ao comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Principais interações medicamentosas

Não houve diferenças clinicamente relevantes nem estatisticamente significantes na depuração de **Avastin®** em pacientes que receberam **Avastin®** em combinação com alfa-interferona 2a ou outras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina-paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina ou cisplatina / gencitabina), quando comparado a pacientes que receberam monoterapia de **Avastin®**.

Resultados de estudos de interação medicamentosa demonstraram que **Avastin®** não altera de forma significativa a farmacocinética do irinotecano, da capecitabina, da oxaliplatina, da alfa-interferona 2a e da cisplatina.

Uma conclusão sobre o impacto de bevacizumabe na farmacocinética da gencitabina não foi possível, por causa de questões inerentes à metodologia do estudo realizado.

Combinação de bevacizumabe com maleato de sunitinibe

Em dois estudos clínicos de carcinoma de células renais metastático, foi relatada anemia hemolítica microangiopática (AHMA) em sete dos 19 pacientes tratados com bevacizumabe (10 mg/kg, a cada duas semanas) em combinação com maleato de sunitinibe (50 mg por dia).

AHMA é uma doença hemolítica que pode se apresentar com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, hipertensão (incluindo crise hipertensiva), creatinina elevada e sintomas neurológicos foram observados em alguns desses pacientes. Todos esses achados foram reversíveis com a descontinuação de bevacizumabe e maleato de sunitinibe.

Radioterapia

A segurança e a eficácia da administração concomitante da radioterapia e **Avastin®** não foram estabelecidas.

Até o momento, não há informações de que bevacizumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

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?

Antes de aberto, **Avastin®** deve ser mantido em refrigerador, em temperaturas de 2 a 8 °C, protegido da luz até o momento da utilização. O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.

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.

Avastin® em seu frasco-ampola original é um líquido estéril incolor ou de coloração levemente castanho-clara.

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.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

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, de maneira asséptica (livre de microrganismos), misturado com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado.

Este medicamento deve ser aplicado exclusivamente por profissionais treinados e habilitados para administrá-lo. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá lhe fornecer todas as informações necessárias.

Câncer colorretal metastático (CCRm)

A dose recomendada de **Avastin®** em terapia de primeira linha (se você não recebeu outro tratamento antes) é de 5 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 14 dias, por infusão intravenosa, ou 7,5 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 21 dias, por infusão intravenosa. A dose recomendada em terapia de segunda linha (quando já foi feito outro tratamento antes) é 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 14 dias, por infusão intravenosa, ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 21 dias, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer de pulmão de não pequenas células avançado, metastático ou recorrente

Avastin® é administrado em associação com quimioterapia à base de platina, em até seis ciclos de tratamento, seguidos de **Avastin®** em monoterapia até progressão da doença.

A dose recomendada de **Avastin®**, quando usado em associação com quimioterapia à base de cisplatina, é de 7,5 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

A dose recomendada de **Avastin®**, quando usado em associação com quimioterapia à base de carboplatina, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer de mama metastático (CMM)

A dose recomendada de **Avastin®** é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas ou 15 mg/kg de peso corporal administrada a cada três semanas por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)

A dose recomendada de **Avastin®** é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin®** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

A dose recomendada de **Avastin®** administrada por infusão intravenosa é a seguinte:

Tratamento em primeira linha: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em associação a carboplatina e paclitaxel, por até seis ciclos de tratamento, seguido pelo uso continuado de **Avastin®** em monoterapia, por 15 meses, ou até progressão da doença, o que ocorrer primeiro.

Tratamento da doença recorrente platino sensível: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em combinação com carboplatina e gencitabina, por seis ciclos (até o máximo de dez ciclos), seguidos do uso contínuo de **Avastin®** como agente único até a progressão da doença.

InSTRUÇÕES DE DOSAGENS ESPECIAIS

Crianças e adolescentes: vide item “*O que devo saber antes de usar este medicamento?*”

Insuficiência renal ou hepática: vide item “*O que devo saber antes de usar este medicamento?*”

Idosos: não há recomendações especiais de doses para idosos.

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 **Avastin®**.

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

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

O perfil de segurança foi conduzido em pacientes com vários tipos de câncer tratados com **Avastin®**, predominantemente em combinação com quimioterapia. O perfil de segurança da população clínica de mais de 3.500 pacientes é apresentado neste item.

Os eventos adversos mais graves foram:

- perfurações gastrintestinais;
- hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar / hemoptise, que é mais comum em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células;
- tromboembolismo arterial.

As análises dos dados de segurança clínica sugerem que a ocorrência de hipertensão e proteinúria durante o tratamento com **Avastin®** são provavelmente dose dependente. Os eventos adversos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos de pacientes que receberam **Avastin®** foram hipertensão, fadiga (cansaço) ou astenia (fraqueza), diarreia e dor abdominal.

A seguir, apresentamos listagem das reações adversas associadas ao uso de **Avastin®**, em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplas indicações, que ocorreram com pelo menos 2% ou 10% de diferença quando comparadas ao grupo de controle. Algumas reações adversas são geralmente encontradas após quimioterapia (por exemplo, a síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, uma reação de pele em que surgem pápulas, descamação e edema, geralmente na palma das mãos e planta dos pés, com capecitabina, e a neuropatia sensorial periférica, um acometimento dos nervos periféricos que geralmente pode causar alterações de sensibilidade, com paclitaxel ou oxaliplatina). Entretanto, uma exacerbação pela terapia com **Avastin®** não pode ser excluída. O risco da síndrome de eritrodisestesia palmoplantar pode ser exacerbado quando **Avastin®** é administrado com doxorrubicina lipossomal peguilada.

Reações adversas que ocorreram com diferença ≥ 2%, quando comparadas ao grupo de controle em, pelo menos, um estudo clínico

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia (diminuição na contagem de leucócitos no sangue), neutropenia e trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue, o que pode se refletir na coagulação).

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica.

Distúrbios vasculares: hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia (dificuldade em respirar), epistaxe (hemorragia nasal) e rinite (inflamação da mucosa nasal).

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea (enjoo) e vômito.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia e fadiga.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Infecções: sepse (comprometimento do corpo como um todo pela presença de infecção não controlada), abscesso (acúmulo localizado de pus) e infecção.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue).

Distúrbios do metabolismo e de nutrição: desidratação.

Distúrbios do sistema nervoso: acidente cerebrovascular (derrame cerebral), síncope (desmaio), sonolência e cefaleia (dor de cabeça).

Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva e taquicardia supraventricular (tipo de arritmia cardíaca que pode causar palpação, queda na pressão e perda de consciência).

Distúrbios vasculares: tromboembolismo (arterial), trombose venosa profunda (obstrução de veia profunda por coágulo de sangue) e hemorragia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: embolia pulmonar, dispneia, hipoxia (falta de oxigênio) e epistaxe.

Distúrbios gastrintestinais: perfuração intestinal, obstrução do íleo (parte do intestino delgado), dores abdominais, distúrbios gastrintestinais e estomatite (inflamação da mucosa da boca).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesqueléticos: fraqueza muscular, mialgia (dor muscular) e artralgia (dor nas articulações).

Distúrbios urinários e renais: proteinúria e infecção do trato urinário.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: dor, letargia (sonolência) e inflamação mucosa.

Reações adversas que ocorreram com diferença ≥ 10%, quando comparadas ao grupo de controle em, pelo menos, um estudo clínico

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia (falta de apetite).

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (alteração do paladar), cefaleia e disartria (dificuldade na articulação de palavras).

Distúrbios oculares: distúrbios oculares e lacrimejamento (produção de lágrimas) aumentado.

Distúrbios vasculares: hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia, epistaxe e rinite.

Distúrbios gastrintestinais: obstipação (prisão de ventre), estomatite, hemorragia retal e diarreia.

Distúrbios endócrinos: insuficiência ovariana.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite esfoliativa (descamação da pele), pele seca e manchas da pele.

Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesqueléticos: artralgia (dor nas articulações).

Distúrbios urinários e renais: proteinúria.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: febre, astenia, dor e inflamação do revestimento interno dos sistemas digestório, respiratório e genitourinário.

Perfuração gastrintestinal

Avastin® vem sendo associado a casos graves de perfuração gastrintestinal. Perfurações gastrintestinais têm sido relatadas em estudos clínicos com uma incidência de menos de 1% em

pacientes com câncer metastático de mama ou de pulmão de não pequenas células não escamoso e de até 2% em pacientes com câncer metastático de células renais ou câncer de ovário tratadas na primeira linha e até 2,7% (incluindo fístula gastrintestinal e abscesso) em pacientes com câncer colorretal metastático.

Evolução fatal foi relatada em, aproximadamente, um terço dos casos graves de perfuração gastrintestinal, que representa entre 0,2% e 1% de todos os pacientes tratados com **Avastin®**.

A apresentação desses eventos variou em tipo e gravidade, desde a presença de ar livre observada em radiografia simples de abdome, que se resolveu sem tratamento, até perfuração intestinal com abscesso abdominal e evolução fatal. Em alguns casos, estava presente uma inflamação intra-abdominal de base, tanto por doença ulcerosa gástrica como por necrose do tumor, diverticulite (divertículos inflamados) ou colite (inflamação do intestino grosso) associadas à quimioterapia. A associação causal entre processo inflamatório intra-abdominal, perfuração gastrintestinal e **Avastin®** não foi estabelecida.

Fístulas

Avastin® foi associado a casos graves de fístula, incluindo eventos que resultaram em óbito.

Em estudos clínicos com **Avastin®**, fístulas gastrintestinais foram relatadas com incidência de até 2% em pacientes com câncer colorretal metastático e câncer de ovário, mas também foram relatadas menos comumente em pacientes com outros tipos de câncer. Relatos incomuns ($\geq 0,1\%$ a < 1%) de outros tipos de fístula que envolvem áreas do corpo que não o trato gastrintestinal (nos pulmões, no aparelho geniturinário e nos canais biliares) foram observados em várias indicações. Fístulas também foram observadas na experiência pós-comercialização.

Os eventos foram observados em diferentes períodos durante o tratamento, variando desde uma semana até mais de um ano após o início do tratamento com **Avastin®**, a maioria ocorrendo dentro dos primeiros seis meses de terapia.

Hemorragia

Em estudos clínicos realizados em todas as indicações, a incidência total de eventos hemorrágicos variou de 0,4% a 6,5% em pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com 0 a 2,9% dos pacientes no grupo de controle da quimioterapia.

Os eventos hemorrágicos observados nos estudos clínicos com **Avastin®** foram, predominantemente, hemorragia associada ao tumor (veja a seguir) e hemorragia de mucosas e pele mínima, como epistaxe.

Hemorragia associada ao tumor

Casos de hemorragia pulmonar / hemoptise grave ou maciça foram observados, principalmente, em estudos realizados em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Os possíveis fatores de risco incluem histologia escamosa, tratamento com medicamentos antirreumáticos / anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia prévia, terapêutica com **Avastin®**, antecedentes de aterosclerose (endurecimento das artérias), localização central do tumor e cavitação (formação de cavidades) do tumor antes ou durante a terapia. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de uma forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapia com **Avastin®** e a histologia escamosa. Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com histologia escamosa ou mista com predominância de histologia escamosa foram excluídos dos estudos subsequentes, embora os pacientes com histologia do tumor desconhecida tenham sido incluídos.

Hemorragia pulmonar / hemoptise maior ou maciça pode ocorrer repentinamente e em até dois terços dos casos de hemorragias pulmonares graves resultou em evento fatal.

Hemorragias gastrintestinais, incluindo hemorragia retal e melena (fezes com sangue digerido, com aspecto de borra de café), foram observadas em pacientes com câncer colorretal e foram avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.

A incidência de sangramento de sistema nervoso central em pacientes com metástases de SNC não tratadas que receberam bevacizumabe não foi prospectivamente avaliada em estudos clínicos. Em análise exploratória retrospectiva, a partir de dados de 13 estudos randomizados concluídos em

pacientes com tumores de vários tipos, três pacientes [de um total de 91 (3,3%) com metástases cerebrais] apresentaram sangramento de SNC, quando tratados com bevacizumabe, em comparação com um caso entre os 96 pacientes (1%) que não foram expostos a bevacizumabe. Em dois estudos subsequentes em pacientes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 pacientes), foi relatado um caso de sangramento de SNC.

Em todos os estudos clínicos de **Avastin®**, foi observada hemorragia mucocutânea em até 50% dos pacientes tratados com **Avastin®**. Foi relatada, mais comumente, epistaxe, com duração menor que cinco minutos e resolvida sem intervenção clínica, não necessitando de nenhuma alteração no esquema de tratamento com **Avastin®**.

Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de pequenas hemorragias mucocutâneas (por exemplo, epistaxe) possa ser dose dependente.

Também houve eventos menos comuns de hemorragia mucocutânea mínima em outros locais, como sangramento gengival ou hemorragia vaginal.

Hipertensão

Foi observada incidência aumentada de até 42,1% de hipertensão em pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com até 14% no grupo de comparação. Nos estudos clínicos de todas as indicações, a incidência total de hipertensão em pacientes que receberam **Avastin®** variou de 0,4% a 17,9%. Crise hipertensiva ocorreu em até 1,0% dos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com até 0,2% dos pacientes tratados com a mesma quimioterapia isolada.

Geralmente a hipertensão foi adequadamente controlada com anti-hipertensivos orais, como inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e bloqueadores do canal de cálcio. Raramente resultou em descontinuação do tratamento com **Avastin®** ou hospitalização.

Casos muito raros de encefalopatia hipertensiva foram relatados, alguns dos quais foram fatais. O risco de hipertensão associada a **Avastin®** não se correlacionou com as características basais dos pacientes, doença de base ou terapia concomitante.

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível

Dois casos confirmados (0,8%) de SEPR foram reportados em um estudo clínico. Os sintomas geralmente resolvem-se ou melhoram dentro de dias, apesar de alguns pacientes desenvolverem sequelas neurológicas.

Tromboembolismo

– Tromboembolismo arterial

A incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais foi observada em pacientes tratados com **Avastin®**, incluindo acidentes cerebrovasculares, infarto, ataques isquêmicos transitórios (alterações neurológicas transitórias e reversíveis, por diminuição do fluxo sanguíneo para alguma região do cérebro) e outros eventos tromboembólicos arteriais.

Em estudos clínicos, a incidência total variou em até 3,8% dos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com até 1,7% nos grupos de controle da quimioterapia. Evento fatal foi relatado em 0,8% de pacientes que receberam **Avastin®** em combinação com quimioterapia, em comparação com 0,5% dos pacientes que receberam apenas quimioterapia.

Acidentes cerebrovasculares (incluindo ataques isquêmicos transitórios) ocorreram em até 2,3% dos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com 0,5% dos pacientes no grupo de controle: infarto em 1,4% dos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com 0,7% dos pacientes observados no grupo de controle.

Em estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático que não eram candidatos a tratamento com irinotecano, eventos tromboembólicos arteriais foram observados em 11% (11/100) dos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com 5,8% (6/104) dos pacientes no grupo de controle que receberam quimioterapia.

– Tromboembolismo venoso

Em estudos clínicos, a incidência total de eventos tromboembólicos venosos variou de 2,8% a 17,3% nos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com 3,2% a 15,6% nos grupos de controle que receberam quimioterapia. Eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa

profunda e embolismo pulmonar. Pacientes que apresentaram evento tromboembólico venoso podem estar sob alto risco de recorrência, se receberem **Avastin®** associado à quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Em estudos clínicos com **Avastin®**, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi observada em todas as indicações avaliadas até o momento. Entretanto, ICC ocorreu, predominantemente, em pacientes com câncer de mama metastático. Em cinco estudos clínicos, em pacientes com câncer de mama metastático, insuficiência cardíaca congestiva reportada em pacientes tratadas com **Avastin®** em combinação com quimioterapia foi de até 3,5% comparada com até 0,9% nos braços de controle. A maioria das pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante os estudos clínicos em câncer de mama metastático apresentou melhora dos sintomas e / ou função ventricular esquerda depois de tratamento clínico adequado.

Na maioria dos estudos clínicos com **Avastin®**, pacientes com ICC preexistente foram excluídos; portanto, não há informações disponíveis sobre o risco de ICC nessa população.

A exposição prévia a antraciclinas e / ou irradiação da parede torácica podem ser possíveis fatores de risco para desenvolvimento de ICC.

O aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi observado em estudos clínicos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (tipo comum de linfoma) que estavam recebendo bevacizumabe com doses cumulativas de doxorrubicina superiores a 300 mg/m^2 , esse estudo clínico comparou o esquema terapêutico rituximabe/ciclofosfamida/vincristina/doxorrubicina/prednisona (R-CHOP) e bevacizumabe com R-CHOP sem bevacizumabe. A incidência de ICC foi, em ambos os braços do estudo, superior àquela observada na terapia com doxorrubicina, e a taxa foi maior no braço R-CHOP e bevacizumabe.

Cicatrização de feridas

Como **Avastin®** pode ter impacto adverso sobre a cicatrização de feridas, pacientes submetidos à cirurgia de grande porte nos últimos 28 dias antes de iniciar o tratamento com **Avastin®** foram excluídos da participação nos estudos clínicos.

Segundo estudos clínicos realizados em câncer colorretal metastático, não houve risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas em pacientes que sofreram cirurgia de grande porte entre 28 – 60 dias antes do início da terapia com **Avastin®**. Foi observado aumento na incidência de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas, ocorrendo dentro de 60 dias de cirurgia de grande porte em pacientes em tratamento com **Avastin®** na época da cirurgia. A incidência variou entre 10% (4/40) e 20% (3/15).

Foram relatados casos de graves complicações na cicatrização durante o uso de **Avastin®**, alguns dos quais apresentaram consequências fatais.

Nos estudos de câncer de mama metastático e localmente recorrente, complicações na cicatrização de feridas foram observadas em até 1,1% dos pacientes que recebiam **Avastin®**, em comparação com até 0,9% dos pacientes dos grupos de controle.

Proteinúria

Em estudos clínicos, proteinúria foi relatada na faixa de 0,7% a 38% dos pacientes que receberam **Avastin®**. A proteinúria variou em intensidade, desde clinicamente assintomática, transitória, traços de proteinúria até síndrome nefrótica. A proteinúria observada nos estudos clínicos com **Avastin®** não foi associada à disfunção renal e raramente exigiu interrupção permanente do tratamento com **Avastin®**.

Os pacientes com histórico de hipertensão podem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de proteinúria, quando tratados com **Avastin®**. Existem evidências sugerindo que proteinúria pode estar relacionada à dose de **Avastin®**. Recomenda-se efetuar exame de proteinúria antes do início da terapia com **Avastin®**.

Reações de hipersensibilidade e à infusão

Em alguns estudos clínicos, reações anafiláticas (reações alérgicas agudas e graves) e tipo anafilactoides (clinicamente semelhantes com as reações anafiláticas) foram notificadas mais frequentemente em pacientes tratados com **Avastin®** em combinação com quimioterapia que apenas com quimioterapia. A incidência dessas reações, em alguns estudos clínicos de **Avastin®**, é comum (de até 5% em pacientes tratados com bevacizumabe).

Insuficiência ovariana / Fertilidade

A incidência de novos casos de insuficiência ovariana, definida como ausência de menstruação permanente por três ou mais meses em pacientes não grávidas, foi avaliada. Novos casos de insuficiência ovariana foram relatados mais frequentemente em pacientes que receberam bevacizumabe. Após a descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi recuperada na maioria das mulheres avaliadas. Os efeitos de longa duração do tratamento com bevacizumabe na fertilidade feminina são desconhecidos.

Pacientes idosos

Em estudos clínicos randomizados, a idade acima de 65 anos foi associada a risco aumentado para desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais, incluindo acidentes cerebrovasculares, ataques isquêmicos transitórios e infarto, em comparação com os pacientes com idade ≤ 65 anos, quando tratados com **Avastin®**. Outras reações com maior frequência em pacientes acima de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia, neutropenia, diarreia, náusea, dor de cabeça e fadiga em todos os graus.

A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático, não se observou aumento na incidência de outros eventos relacionados a **Avastin®**, incluindo perfuração gastrintestinal, complicações na cicatrização de feridas, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia, em pacientes idosos (> 65 anos) que receberam **Avastin®**, em comparação com os pacientes com idade ≤ 65 anos também tratados com **Avastin®**.

Alterações laboratoriais

Redução do número de neutrófilos, leucopenia e presença de proteinúria podem estar associadas ao tratamento com **Avastin®**.

De acordo com os estudos clínicos, as seguintes alterações laboratoriais foram observadas com uma incidência aumentada ($\geq 2\%$) nos pacientes tratados com **Avastin®**, em comparação com aqueles nos grupos de controle: hiperglicemia (aumento da quantidade de açúcar no sangue), hemoglobina diminuída, hipocalémia (redução do potássio no sangue), hiponatremia (redução do sódio no sangue), número reduzido de células brancas do sangue, aumento do tempo de protrombina e da relação normatizada internacional (exames feitos no sangue e que indicam como está a coagulação).

Experiência pós-comercialização

Tabela 1: Reações adversas observadas no acompanhamento pós-comercialização

Classe de sistema orgânico	Reações (frequência¹)
Desordens genéticas, familiares e congênitas	Foram reportados casos de anormalidades em fetos de mulheres tratadas com Avastin® isolado ou em combinação com quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide item “Contraindicações”).
Distúrbios do sistema nervoso	– Encefalopatia hipertensiva (muito rara**); – Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (rara***).
Distúrbios vasculares	– Microangiopatia trombótica (alteração dos vasos sanguíneos) renal que se manifesta clinicamente por meio de saída de quantidade aumentada de proteínas com a urina (frequência

	desconhecida).
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	<ul style="list-style-type: none"> – Perfuração do septo que separa as duas narinas (frequência desconhecida); – pressão elevada nas artérias pulmonares (frequência desconhecida); – rouquidão (comum****).
Distúrbios gastrintestinais	<ul style="list-style-type: none"> – Úlcera gastrintestinal (frequência desconhecida);
Distúrbios hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> – Perfuração de vesícula biliar (frequência desconhecida).
Classe de sistema orgânico	Reações (frequência*)
Distúrbios do sistema imunológico	<ul style="list-style-type: none"> – Hipersensibilidade, reações à infusão (frequência desconhecida), com as seguintes possíveis comanifestações: dispneia/ dificuldade respiratória, rubor/ vermelhidão/ exantema, hipotensão (pressão baixa) ou hipertensão, dessaturação (diminuição) de oxigênio, dor no peito, calafrios e náuseas / vômitos.
Distúrbios oculares (relatos provenientes de uso intraocular não aprovado)	<ul style="list-style-type: none"> – Endoftalmite infecciosa⁴ (alguns casos levando à cegueira permanente) (frequência desconhecida); inflamações intraoculares^{1,5} (alguns casos levando à cegueira permanente), tais como endoftalmite estéril ou infecciosa, uveíte e vitreíte; descolamento de retina (frequência desconhecida); ruptura das camadas pigmentadas da retina (frequência desconhecida); aumento da pressão intraocular (frequência desconhecida); hemorragia intraocular, tais como hemorragia vítreia ou retiniana (frequência desconhecida); hemorragia conjuntival (frequência desconhecida). Um estudo de banco de dados observacionais¹ que compara o uso intraocular, não aprovado, de Avastin® com o tratamento de terapias aprovadas de pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade foi reportado aumento do risco de inflamação intraocular para Avastin® e aumento do risco para cirurgia da catarata. Vários métodos não validados de administração⁵, armazenamento e manuseio de Avastin® levaram a eventos adversos oculares graves em pacientes, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.
Eventos sistêmicos (que afetam o corpo de forma geral) (relatados com o uso intraocular não aprovado)	<p>A análise combinada de dados observacionais¹ do uso intraocular, não aprovado, de Avastin® comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de derrame hemorrágico.</p> <p>Um segundo estudo observacional detectou resultados semelhantes para todos os casos de</p>

	mortalidade ² . Estudo clínico controlado, randomizado, que compara o uso, não aprovado, de Avastin® em pacientes com degeneração macular exsudativa ³ com tratamentos aprovados, foi reportado aumento do risco de eventos adversos sistêmicos sérios com Avastin® , a maioria dos quais resultou em hospitalização.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Casos de osteonecrose (destruição de tecido ósseo) de mandíbula têm sido observados em pacientes tratados com Avastin® , principalmente, em associação com o uso prévio ou concomitante de bisfosfonatos.
Infecções e infestações	Casos de osteonecrose (destruição de tecido ósseo) em outros locais além da mandíbula têm sido observados em pacientes pediátricos tratados com Avastin® (vide item “ <i>O que devo saber antes de usar este medicamento?</i> ”) ⁶ .

* Se especificada, a frequência foi obtida de dados de estudos clínicos.

¹ Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file.

² Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-1279.

³ CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673.

⁴ Em um caso, foi relatada extensão extraocular de infecção, que resultou em meningoencefalite.

⁵ Incluindo agrupamentos de eventos adversos oculares graves, levando à cegueira após administração intravenosa de um produto quimioterápico antineoplásico

⁶ Osteonecrose, observada em população pediátrica em estudos clínicos não patrocinados pela empresa, foi identificada através de acompanhamento pós-comercialização e foi, portanto, incluída no item “Experiência pós-comercialização”, uma vez que nem os níveis de gravidade do CTC nem a taxa de relatos estavam disponíveis nos dados publicados.

** muito raro (<1/10.000)

*** raro ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)

**** comum ($\geq 1/100$ a <1/10)

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 QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

É pouco provável que você receba dose excessiva de **Avastin®**. Se isso acontecer, os principais sintomas corresponderão às reações indesejáveis descritas para o medicamento, que serão reconhecidos por seu médico, que saberá como tratá-los.

A dose mais elevada testada em seres humanos (20 mg/kg de peso corporal, a cada duas semanas, por via intravenosa) foi associada com enxaqueca intensa em vários pacientes.

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.

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
ou Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Genentech Inc, South San Francisco, EUA
ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha
ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça
ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Registrado, importado e distribuído no Brasil 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 20/02/2015.



CDS 32.0_Pac

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
08/05/2013	0361524/13-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2010	822900/10-7	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	08/05/2013	- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
23/05/2013	412098/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	412098/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
16/09/2013	0781312/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2013	0781312/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2013	- COMPOSIÇÃO - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
13/02/2014	0114419/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2014	0114419/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2014	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
09/05/2014	0356330/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO –	09/05/2014	0356330/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO –	09/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
25/06/2014	0501888/14-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	0338668/14-6	Alteração de Texto de Bula	28/05/2014	Não aplicável	VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
17/10/2014	0937069/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2014	0518240/14-9 0819781/12-4 0937069/14-2	Inclusão de local de fabricação do produto a granel Inclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem primária Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/09/2014 22/09/2014 17/10/2014	Bula Profissional: - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais Bula Paciente: - Quando não devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
16/12/2014	1127892/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2011	909873/11-9	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	08/12/2014	Bula Profissional: - Indicações - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de Usar Bula Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

20/02/2015	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	<p>Bula Profissional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - Reações Adversas <p>Bula Paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
------------	----------------	---	------------	----------------	---	------------	---	--------	---

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