

YERVOY®
(ipilimumabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
5 mg/mL

Bula para o Paciente



APRESENTAÇÃO

YERVOY® é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/mL. É apresentado em frascos para uso único de 10 mL (50 mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 5 mg de ipilimumabe e os seguintes ingredientes inativos: ácido pentético, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio, cloridrato de trometamol, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

YERVOY® em monoterapia (sozinho) ou em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento de melanoma (um tipo de câncer de pele) avançado (sem possibilidade de cirurgia) ou metastático (que se espalhou).

YERVOY® em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático (que se espalhou) que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).

YERVOY® em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC - um tipo de câncer de fígado) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe.

YERVOY® em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irressecável (sem possibilidade de cirurgia).

YERVOY® (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas metastático (que se espalhou) em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK.

YERVOY® em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 \geq 1%.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

YERVOY® contém a substância ativa ipilimumabe, uma proteína que estimula o seu sistema imunológico a atacar e destruir células cancerosas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar YERVOY®:

- Se você tem **alergia** (hipersensibilidade) ao ipilimumabe ou a qualquer outro componente de YERVOY® (listados na seção **COMPOSIÇÃO**). Converse com seu médico se você não tiver certeza a respeito da alergia ao ipilimumabe.

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

Tenha cuidado especial com YERVOY® em monoterapia (sozinho) ou em combinação com outros agentes (nivolumabe/ nivolumabe e quimioterapia):

- Se você tem, ou desenvolver, qualquer uma das condições abaixo:
 - **inflamação do intestino (colite)** que pode evoluir para sangramentos ou perfuração intestinal. Sinais e sintomas da colite podem incluir muco (catarro), diarreia (fezes líquidas, soltas ou moles), aumento do número de evacuações além do habitual, sangue nas fezes ou fezes de cor escura, dor ou sensibilidade na área do abdômen, com ou sem febre.
 - **inflamação do fígado (hepatite) grave**, que pode levar à insuficiência hepática podendo ser fatal. Sinais e sintomas de hepatite podem incluir olhos ou pele amarelados (icterícia), dor no lado direito da área do abdômen, cansaço.
 - **inflamação nos pulmões (pneumonite)**. Sinais e sintomas da pneumonite podem incluir alterações no raio-X de tórax e falta de ar.
 - **inflamação da pele** que pode levar a reações cutâneas graves (síndrome de Setevens Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, que podem ser fatais). Sinais e sintomas de reação cutânea grave podem incluir erupção cutânea (*rash*) com ou sem coceira, descamação da pele, pele seca. O medicamento deve ser usado com cautela caso você tenha tido anteriormente uma reação adversa grave de pele ou sofrido risco de vida em uma terapia anterior de estímulo imune de câncer. A frequência de erupção cutânea (*rash*) é maior quando YERVOY® é administrado em combinação com nivolumabe.
 - **inflamação nos rins (nefrite)** - que pode evoluir para disfunção renal (mau funcionamento dos rins). Sinais e sintomas podem incluir diminuição do volume urinário, urina concentrada etc.

- **inflamação dos nervos** que podem levar à paralisia. Os sintomas de problemas neurológicos podem incluir fraqueza muscular, dormência ou formigamento nas mãos ou pés, perda de consciência ou dificuldade de acordar.
- **inflamação das glândulas produtoras de hormônios** (especialmente as glândulas hipófise, adrenal e tireoide) **e diabetes** (aumento do açúcar no sangue) que podem afetar a forma como essas glândulas trabalham. Sinais e sintomas de que a glândula não está funcionando corretamente podem incluir dores de cabeça, visão embaçada ou dupla, fadiga, alterações comportamentais, pressão arterial baixa.
- **inflamação dos olhos**. Sinais e sintomas podem incluir vermelhidão nos olhos, dor nos olhos, problemas de visão ou visão borrada.
- **Reação grave à infusão** (administração pela veia) do medicamento.

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sinais ou sintomas ou se eles se agravarem. **Não tente tratar os seus sintomas com outros medicamentos.** Seu médico poderá lhe dar outros medicamentos a fim de evitar complicações mais graves e reduzir seus sintomas, suspender a dose seguinte de YERVOY® em monoterapia ou em combinação com outros agentes (nivolumabe/ nivolumabe e quimioterapia), ou interromper o tratamento com YERVOY® em monoterapia ou em combinação com outros agentes (nivolumabe/ nivolumabe e quimioterapia).

Às vezes esses sinais e sintomas aparecem **tardamente**, podendo desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, seu médico irá verificar a sua saúde geral. Você também fará **exames de sangue** durante o tratamento.

Verifique com seu médico ou enfermeiro antes de usar YERVOY® em monoterapia ou em combinação com outros agentes (nivolumabe/ nivolumabe e quimioterapia):

- Se você tem uma **doença autoimune** (uma condição em que o sistema imunológico ataca as próprias células) ou se você está tomando quaisquer medicamentos que suprimem o sistema imunológico, tais como corticosteroides.
- Se você tem ou já teve, **infecção viral crônica do fígado**, incluindo hepatite B (HBV) ou hepatite C (HCV).
- Se você tem o **vírus da imunodeficiência humana** (HIV) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).
- Se você tem um câncer nos olhos, câncer originário do sistema nervoso central (encéfalo) ou metástases cerebrais ativas (ou seja, focos de disseminação do câncer de outros órgãos para o cérebro, que estejam ativos).
- Se você tem **doença pulmonar intersticial sintomática** (acúmulo de células inflamatórias no pulmão com apresentação de sintomas como falta de ar e tosse).

Crianças

YERVOY® não deve ser utilizado em crianças abaixo de 18 anos de idade até que mais informações estejam disponíveis.

Idosos acima de 75 anos

Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 75 anos) são limitados. Se você tem 75 anos ou mais, nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia devem ser utilizados com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa feita pelo seu médico do benefício/risco potencial do tratamento especificamente para você.

Gravidez e Amamentação

Informe o seu médico se você está grávida, se você está planejando engravidar, ou se você está amamentando.

Você não deve usar YERVOY® se estiver grávida, a menos que seu médico especificamente recomende. Os efeitos de YERVOY® em mulheres grávidas não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, ipilimumabe, possa prejudicar o feto.

- Você deve usar **contracepção eficaz** enquanto estiver sendo tratada com YERVOY® se você é uma mulher que pode engravidar.
- Se engravidar enquanto estiver usando YERVOY®, **avise o seu médico**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não se sabe se ipilimumabe é excretado pelo leite materno. Entretanto, não é esperada exposição significativa de ipilimumabe para o bebê através do leite materno e nenhum efeito sobre o bebê é esperado. Pergunte ao seu médico se você pode amamentar durante ou após o tratamento com YERVOY®.

Condução de veículos e operação de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas após ter usado YERVOY®, a menos que tenha certeza que você está se sentindo bem. Sentir-se cansado ou fraco é um efeito colateral muito comum de YERVOY®. Isso pode afetar sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de YERVOY®

Informe o seu médico se você estiver em uma dieta hipossódica (dieta restrita em sal) antes de usar YERVOY®. Ele contém 2,3 mg de sódio por mL de concentrado.

Interações medicamentosas

Antes de usar YERVOY®, informe o seu médico:

- se você está tomando quaisquer medicamentos que suprimem o sistema imunológico, tais como corticosteroides. Estes medicamentos podem interferir no efeito de YERVOY®. No entanto, uma vez

que você estiver em tratamento com YERVOY[®], seu médico poderá lhe dar corticosteroides para reduzir os efeitos colaterais que você pode ter com YERVOY[®].

- se você está tomando quaisquer medicamentos que interfiram na coagulação do sangue (anticoagulantes). Estes medicamentos podem aumentar o risco de hemorragia no estômago ou no intestino, que é um efeito colateral de YERVOY[®].

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

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

Conservar o produto sob refrigeração de 2°C a 8°C. Não congele. Proteja os frascos da luz.

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

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

Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.

Características físicas e organolépticas

YERVOY[®] é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Poucas partículas podem estar presentes.

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?

Como YERVOY[®] em monoterapia (sozinho) é administrado?

YERVOY[®] será administrado a você em um hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente. Ele será administrado a você como uma infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante um período de 30 minutos.

A quantidade de YERVOY[®] que será administrada a você será calculada com base em seu peso corporal. Dependendo da sua dose, um pouco ou todo o conteúdo do frasco de YERVOY[®] pode ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) antes de ser usado. Mais do que um frasco pode ser necessário para obter a dose necessária.

Qual a dose administrada de YERVOY[®] em monoterapia (sozinho)?

A dose recomendada é de 3 mg de ipilimumabe por quilo de seu peso corporal.

Você poderá ser tratado com YERVOY® uma vez a cada três semanas, para um total de 4 doses. Você pode notar o aparecimento de novas lesões ou o crescimento das lesões existentes na sua pele, o que poderá ser esperado quando você está sendo tratado com YERVOY®. O seu médico poderá continuar a lhe dar YERVOY® para um total de 4 doses, dependendo da sua tolerância ao tratamento.

Como YERVOY® em combinação com nivolumabe é administrado no tratamento de melanoma, carcinoma de células renais e carcinoma hepatocelular?

A administração de YERVOY® em combinação com nivolumabe no tratamento de melanoma, carcinoma hepatocelular e de carcinoma de células renais é dividida em duas fases: fase de combinação e fase de agente único.

Carcinoma de Células Renais

Na fase de combinação, a dose recomendada de nivolumabe é de 3 mg/kg administrado como uma infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses em combinação com YERVOY® 1 mg/kg, também administrado por infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos. Em seguida inicia-se a fase de agente único.

Melanoma e Carcinoma Hepatocelular

Na fase de combinação, a dose recomendada de nivolumabe é de 1 mg/kg administrado como uma infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses em combinação com YERVOY® 3 mg/kg, também administrado por infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos. Em seguida inicia-se a fase de agente único.

Na fase de agente único administra-se somente o nivolumabe. A dose recomendada de nivolumabe é 240mg a cada 2 semanas ou 480mg a cada 4 semanas, administrados como uma infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos. A primeira dose de nivolumabe em monoterapia (sozinho) deve ser administrada após três semanas da administração da última dose da combinação de YERVOY® com nivolumabe.

Como YERVOY® em combinação com nivolumabe é administrado no tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado recorrente ou metastático?

A dose recomendada de YERVOY® é de 1 mg/kg a cada 6 semanas, administrada na forma de uma infusão (gota a gota) em uma veia (intravenosa) durante 30 minutos, em combinação com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas ou com 360mg de nivolumabe a cada 3 semanas, administrado na forma de uma infusão intravenosa durante 30 minutos, até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.

Como YERVOY® em combinação com nivolumabe é administrado no tratamento do mesotelioma pleural maligno (MPM)?

A dose recomendada de nivolumabe é de 360 mg administrado na forma de infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos a cada 3 semanas em combinação com YERVOY® 1 mg/kg, também administrado na forma de infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 6 semanas.

Quando administrado em combinação com nivolumabe, o nivolumabe deve ser fornecido primeiro, acompanhado por YERVOY® no mesmo dia.

Como YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia é administrado no tratamento do Câncer de pulmão de células não pequenas metastático (que se espalhou)?

A dose recomendada de nivolumabe é de 360 mg administrado como uma infusão (gota a gota) em uma veia (via intravenosa) durante 30 minutos a cada 3 semanas em combinação com YERVOY® 1 mg/kg também administrado por infusão a cada 6 semanas e 2 ciclos de quimioterapia com platina administrada a cada 3 semanas.

Quando administrado em associação com nivolumabe e quimioterapia, nivolumabe deve ser administrado primeiro, seguido por YERVOY® e depois pela quimioterapia, no mesmo dia. Deve-se utilizar sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Para segurança e eficácia desta apresentação, YERVOY® não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

Siga a orientação do 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?

É importante que você compareça a todas as suas consultas com seu médico para receber YERVOY®. Se você perder uma consulta, pergunte ao seu médico se ou quando você deve marcar sua próxima dose.

Interromper o tratamento pode interromper o efeito do medicamento. Não interrompa o tratamento com YERVOY® a menos que você tenha discutido este assunto com seu médico.

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

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

Como todos os medicamentos, YERVOY® em monoterapia (sozinho) ou em combinação com outros agentes (nivolumabe/ nivolumabe e quimioterapia) pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os apresentem. Seu médico irá discutir isso com você e explicar os riscos e benefícios do seu tratamento.

Esteja ciente de sintomas importantes de inflamação.

YERVOY® em monoterapia (sozinho) ou em combinação com outros agentes (nivolumabe/ nivolumabe e quimioterapia) age em seu sistema imunológico e pode causar **inflamação** em partes do seu corpo.

Inflamações podem causar sérios danos ao seu corpo e algumas condições inflamatórias podem ser fatais.

As seguintes reações adversas têm sido relatados nos estudos clínicos.

- **YERVOY® em monoterapia (sozinho)**

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

Redução de apetite, diarreia, vômito, náusea (enjôo), erupção cutânea (*rash*), prurido (coceira), fadiga (cansaço ou fraqueza), reação no local da injeção (dor ou sensibilidade na área do abdômen), pirexia (febre).

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

Dor tumoral, anemia, linfopenia (número reduzido de linfócitos), hipopituitarismo (função diminuída da glândula hipófise, incluindo hipofisite), hipotireoidismo (função diminuída da glândula tireoide, o que pode causar ganho de peso ou cansaço), desidratação, hipocalcemia, confusão, neuropatia sensorial periférica (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras), tontura, dor de cabeça, lentidão, visão borrada, dor nos olhos, pressão arterial baixa, rubor (vermelhidão temporária da face e pescoço), fogacho (sensação de calor intenso com sudorese e batimento cardíaco rápido), dispneia (falta de ar), tosse, hemorragia gastrointestinal (sangramento no estômago ou intestino), colite (inflamação dos intestinos), constipação (prisão de ventre), doença de refluxo gastroesofágico (azia), dor abdominal, função hepática anormal, dermatite (inflamação da pele), eritema (vermelhidão da pele), vitiligo (alteração da cor da pele em manchas), urticária (coceira, *rash*), alopecia (afinamento ou perda de cabelo), sudorese noturna (transpiração excessiva durante a noite), pele seca, artralgia (dor nas articulações), mialgia (dor nos músculos), dor musculoesquelética, espasmos musculares, calafrios, astenia (falta de energia), edema (inchaço), dor, doenças semelhantes à gripe (sintomas), alanina aminotransferase (ALT) elevada, aspartato aminotransferase (AST) elevado, bilirrubina sanguínea elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada, redução de peso.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Sepse (infecção bacteriana grave do sangue, choque séptico, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório, síndrome paraneoplásica (um conjunto de sintomas devido ao câncer no organismo, tais como os níveis sanguíneos elevados de cálcio e colesterol e baixos níveis sanguíneos de açúcar), anemia hemolítica, trombocitopenia (diminuição na quantidade de plaquetas no sangue), eosinofilia (aumento dos

eosinófilos no sangue), neutropenia (diminuição na quantidade de neutrófilos no sangue), hipersensibilidade (reação alérgica), reações relacionadas à infusão, insuficiência adrenal (função diminuída das glândulas suprarrenais), hipertireoidismo (função aumentada da glândula tireóide, o que pode causar aumento da frequência cardíaca, sudorese e perda de peso), hipogonadismo (disfunções das glândulas que produzem hormônios sexuais), hiponatremia, alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral (um grupo de complicações metabólicas que ocorre após o tratamento do câncer caracterizado por elevados níveis sanguíneos de potássio e fósforo e baixos níveis sanguíneos de cálcio), alterações no estado mental, depressão, redução de libido (desejo sexual diminuído), síndrome de Guillain-Barré (inflamação grave e possivelmente fatal dos nervos causando dor, fraqueza ou paralisia nas extremidades), meningite asséptica (inflamação das meninges ao redor do cérebro ou medula espinhal), síncope (desmaio), neuropatia craniana (danos aos nervos cranianos), edema cerebral (acúmulo excessivo de líquido no cérebro), neuropatia periférica (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras), ataxia (dificuldade na coordenação dos movimentos), tremor, mioclonia (contração muscular involuntária breve), disartria (dificuldade em falar), uveíte (inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor), hemorragia vítrea (sangramento nos olhos), irite (inflamação da íris, parte colorida do olho), acuidade visual reduzida,, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite (inflamação da conjuntiva, causando inchaço dos olhos e lacrimejamento), arritmia (batimento cardíaco irregular ou anormal), fibrilação atrial (alteração no ritmo do batimento cardíaco, rápido e irregular), vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), angiopatia (doença dos vasos sanguíneos), isquemia periférica (restrição no fornecimento de sangue para as extremidades), hipotensão ortostática (pressão arterial baixa ao levantar-se, extrema dificuldade em respirar), insuficiência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda (acúmulo de líquidos nos pulmões e redução do oxigênio no sangue a níveis excessivamente baixos), infiltração pulmonar, edema pulmonar (acúmulo de líquido nos pulmões), pneumonite (inflamação dos pulmões), rinite alérgica, perfuração gastrointestinal (rompimento da parede do intestino grosso ou delgado), perfuração no intestino grosso, perfuração intestinal, peritonite infeccioso (inflamação da membrana da parede do estômago), gastroenterite (inflamação do estômago e dos intestinos), diverticulite (inflamação do intestino grosso), pancreatite autoimune (inflamação crônica do pâncreas), enterocolite (inflamação do cólon e do intestino delgado, no trato digestivo), úlcera gástrica (lesão na mucosa que reveste o estômago), úlcera no intestino grosso, esofagite (inflamação no esôfago), inflamação na mucosa ileal, estomatite (inflamação na mucosa que reveste toda a boca), , insuficiência da função hepática, hepatite (inflamação do fígado), hepatomegalia (aumento do fígado), icterícia (amarelamento da pele ou olhos), necrólise epidérmica tóxica, incluindo síndrome de Stevens Johnson (descamação da pele grave e possivelmente fatal), vasculite leucocitoclástica (inflamação nos vasos sanguíneos que leva ao aparecimento de manchas vermelhas ou roxas na pele), esfoliação cutânea, eczema (inflamação crônica e pruriginosa nas camadas superficiais da pele), alterações da cor do cabelo, polimialgia reumática (inflamação da membrana que reveste as articulações, causando dor intensa e rigidez muscular no pescoço), artrite (inflamação nas articulações), insuficiência renal, glomerulonefrite (distúrbio de glomérulos, com aglomerados de vasos sanguíneos nos rins), acidose tubular renal (mau funcionamento dos túbulos renais, resultando em níveis elevados de ácido no sangue), amenorreia (ausência de períodos menstruais), insuficiência múltipla de

órgãos, gama-glutamil transferase elevada, creatinina sanguínea elevada, hormônio estimulante da tireoide sanguíneo elevado, cortisol sanguíneo reduzido, corticotrofina sanguínea reduzida, lipase elevada, amilase sanguínea elevada, testosterona sanguínea reduzida.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica e prolactina anormal no sangue.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Reação anafilática (choque devido a grave reação alérgica) e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Reações adversas adicionais não relacionadas têm sido relatados em pacientes que receberam outras doses (< ou > 3 mg/kg) de YERVOY® em estudos clínicos de melanoma. Estas reações adicionais ocorreram em uma frequência < 1%:

Tríade de sintomas: meningismo (rigidez do pescoço, intolerância à luz brilhante e dor de cabeça), miocardite (inflamação do músculo cardíaco), derrame no pericárdio (pericardite), cardiomiopatia (doença do músculo do coração), hepatite, tireoidismo e nefrite autoimune (anticorpos contra algumas das células do seu próprio corpo, causando danos ao fígado, à glândula tireóide e ao rim, respectivamente), eritema multiforme (inflamação e vermelhidão da pele), hiperpituitarismo (função aumentada da glândula hipófise), insuficiência adrenocortical secundária (diminuição da função das glândulas adrenais causada por diminuição da função do hipotálamo, parte do cérebro), hipoparatiroidismo (diminuição da função da glândula paratireóide), tireoidite (inflamação da glândula tireóide), episclerite (inflamação dos olhos), blefarite (inflamação das pálpebras), edema no olho (inchaço do olho), esclerite (inflamação grave, destrutiva e com risco à visão), arterite temporal (doença inflamatória dos vasos sanguíneos, que afeta as artérias da cabeça), fenômeno de Raynaud (má circulação do sangue que torna pés e dedos dormentes ou pálidos), proctite (inflamação do ânus e da parede do reto, marcado por sangue nas fezes e uma necessidade frequente para defecar), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (dano aos tecidos das mãos e dos pés, resultando em inchaço, vermelhidão e bolhas), psoríase (doença da pele caracterizada por manchas vermelhas secas cobertas de escamas), hematúria (presença anormal de sangue na urina), proteinúria (presença anormal de proteína na urina), hormônio estimulante da tireoide reduzido no sangue, gonadotrofina sanguínea reduzida, tiroxina reduzida, leucopenia, policitemia, sintomas semelhantes a miastenia grave, síndrome de liberação de citocinas, sarcoidose (doença inflamatória que pode causar alterações nos pulmões e apresentar sintomas como falta de ar, tosse e dor no peito, entre outros), hipoacusia neurosensorial (diminuição da capacidade auditiva), neuropatia central autoimune (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras), encefalite (inflamação do encéfalo), miosite (inflamação nos músculos e outras partes do corpo, incluindo polimiosite) e miosite ocular (inflamação dos músculos dos olhos).

Experiência pós-comercialização durante o uso de YERVOY® (frequência desconhecida):

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-comercialização de YERVOY®. Como os relatos são voluntários de uma população de tamanho desconhecido, uma estimativa de frequência não pode ser

feita.

Doenças do sangue e do sistema linfático: linfocitose hemofagocítica (hiperativação do sistema imunológico).

Doenças do sistema imune: Doença do enxerto contra hospedeiro e rejeição de transplante de órgão sólido.

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) têm sido raramente relatados com YERVOY® no uso pós-comercialização,

- **YERVOY® em combinação com nivolumabe no tratamento do Melanoma**

As seguintes reações adversas têm sido relatados nos estudos clínicos em melanoma avançado:

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

Hipotireoidismo (função diminuída da glândula tireoide), diminuição do apetite, dor de cabeça, dispneia (falta de ar), colite (inflamação intestinal), diarreia, vômito, náusea, dor abdominal, erupção cutânea (*rash*), prurido (coceira), artralgia (dor articular), fadiga (cansaço ou fraqueza), piroxia (febre).

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

Pneumonia, infecção do trato respiratório superior, eosinofilia (aumento dos eosinófilos no sangue), reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (alergia), insuficiência adrenal (função diminuída das glândulas suprarrenais), hipopituitarismo (disfunções das glândulas que produzem hormônios sexuais), hipofisite (inflamação da hipófise), hipertireoidismo (função aumentada da glândula tireoide), tireoidite (inflamação da tireoide), desidratação, hepatite (inflamação do fígado), neuropatia periférica (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras), tontura, visão embaçada, uveíte (inflamação dos olhos), taquicardia (batimento cardíaco irregular anormal), hipertensão (pressão sanguínea alta), pneumonite (doença inflamatória que pode causar alterações nos pulmões), embolia pulmonar, tosse, estomatite (afta), pancreatite (inflamação no pâncreas), constipação (prisão de ventre), boca seca, vitiligo (alteração da cor da pele em manchas), pele seca, eritema (vermelhidão da pele), alopecia (redução parcial ou total dos cabelos e pelos em determinada área da pele), urticária, dor musculoesquelética, insuficiência renal (mau funcionamento dos rins, incluindo lesão renal aguda), edema (inchaço, incluindo edema periférico), dor, redução de peso.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Bronquite (inflamação dos brônquios), sarcoidose (doença autoimune), *diabetes mellitus* e cetoacidose diabética (açúcar no sangue e suas complicações), síndrome de Guillain-Barré (inflamação grave e possivelmente fatal dos nervos), polineuropatia (mau funcionamento dos nervos periféricos), neurite (inflamação de um nervo ou de suas ramificações), paralisia do nervo fibular (nervo da perna), neuropatia autoimune (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras - incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite (inflamação do encéfalo), arritmia (variação no ritmo do batimento cardíaco, incluindo arritmia ventricular), miocardite (inflamação do miocárdio, a camada muscular grossa da parede do coração), fibrilação atrial (alteração no ritmo do batimento cardíaco, rápido e irregular), miocardite (inflamação do

miocárdio, a camada muscular grossa da parede do coração), derrame pleural (acúmulo de líquidos na pleura), perfuração intestinal, gastrite (inflamação da mucosa do estômago), duodenite (inflamação do duodeno), psoríase (lesões avermelhadas e descamativas na pele), espondiloartropatia (doença inflamatória da articulação da coluna vertebral), Síndrome de Sjögren (doença autoimune que afeta as glândulas produtoras de lágrimas e saliva, causando olho e boca seca), artrite, miopatia (mau funcionamento das fibras musculares), miosite (inflamação nos músculos e outras partes do corpo, incluindo polimiosite), rabdomiólise (quebra rápida de músculo esquelético (rabdomio) devido à lesão no tecido muscular), nefrite túbulo-intersticial (inflamação dos rins), dor torácica.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Necrólise epidérmica tóxica (doença cutânea em que há descamação/descolamento da camada superficial da pele, descamação em lâminas), síndrome de Stevens-Johnson.

- **YERVOY® em combinação com nivolumabe no tratamento do carcinoma de células renais**

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

Hipotireoidismo (função diminuída da glândula tireoide), hipertireoidismo (função aumentada da glândula tireoide), diminuição do apetite, diarreia, vômito, náusea, erupção cutânea (*rash*), prurido, dor musculoesquelética, artralgia (dor articular), fadiga (cansaço ou fraqueza), febre.

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

Pneumonia, infecção do trato respiratório superior, reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (alergia), insuficiência adrenal (função diminuída das glândulas suprenais), hipofisite (inflamação da hipófise), tireoidite (inflamação da tireoide), diabetes mellitus, desidratação, hepatite (inflamação do fígado), dor de cabeça, neuropatia periférica (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras), tontura, visão embaçada, taquicardia (batimento cardíaco irregular anormal), hipertensão (pressão sanguínea alta), pneumonite (doença inflamatória que pode causar alterações nos pulmões), dispneia (falta de ar), derrame pleural, tosse, colite (inflamação intestinal), estomatite (afta), pancreatite (inflamação no pâncreas), dor abdominal, constipação (prisão de ventre), boca seca, pele seca, eritema (vermelhidão da pele), urticária, artrite (inflamação nas articulações), espasmos musculares, fraqueza muscular, insuficiência renal (mau funcionamento dos rins, incluindo lesão renal aguda), edema (inchaço, incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios, redução de peso.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Bronquite (inflamação dos brônquios), meningite asséptica (inflamação das camadas que revestem o cérebro, meninges, que não é causada por bactérias piogênicas), cetoacidose diabética (açúcar no sangue e suas complicações), hipopituitarismo (disfunções das glândulas que produzem hormônios sexuais), acidose metabólica (excesso de acidez no sangue), polineuropatia (mal funcionamento dos nervos periféricos),

neuropatia autoimune (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras - incluindo facial e paralisia do nervo abducente), miastenia grave (fraqueza e fadiga muscular anormalmente rápida), uveíte (inflamação dos olhos), arritmia (variação no ritmo do batimento cardíaco, incluindo arritmia ventricular), miocardite (inflamação do miocárdio, a camada muscular grossa da parede do coração), gastrite (inflamação da mucosa do estômago), Síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave), vitiligo (alteração da cor da pele em manchas), eritema multiforme (vermelhidão da pele), alopecia (queda com redução total ou parcial dos cabelos e pelos em determinada área do corpo), psoríase, polimialgia reumática (doença inflamatória com endurecimento dos músculos), miosite, rabdomiólise (lesão no tecido muscular), nefrite túbulo-intersticial (inflamação dos rins).

- **YERVOY[®] em combinação com nivolumabe no tratamento do carcinoma hepatocelular**

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

Hipotireoidismo (função diminuída da glândula tireoide), insuficiência adrenal (função diminuída das glândulas suprarrenais), diminuição do apetite, diarreia, náusea, erupção cutânea, prurido (coceira), fadiga (cansaço ou fraqueza), mal-estar.

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

Eosinofilia (aumento de eosinófilos no sangue), reação relacionada à infusão, hipertireoidismo (função aumentada da glândula tireoide), hipopituitarismo (disfunções das glândulas que produzem hormônios sexuais), tireoidite (inflamação da tireoide), hepatite (inflamação do fígado), tontura, cefaleia (dor de cabeça), neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente), hipertensão (aumento da pressão arterial), pneumonite (doença inflamatória que pode causar alterações no pulmão), tosse, dispneia (falta de ar), derrame pleural, boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação, pele seca, urticária, eritema (vermelhidão da pele), dor musculoesquelética, artralgia (dor articular), miopatia (mau funcionamento da fibras musculares), doença semelhante à gripe, pirexia (febre), redução de peso.

- **YERVOY[®] em combinação com nivolumabe no tratamento do mesotelioma pleural maligno e carcinoma de células escamosas do esôfago**

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

Pneumonia, hipotireoidismo (função diminuída da glândula tireoide), diminuição do apetite, diarreia, náusea, constipação, erupção cutânea (*rash*), prurido (coceira), dor musculoesquelética, fadiga (cansaço), pirexia (febre).

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

Infecção do trato respiratório superior, reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (alergia), hipertireoidismo (função aumentada da glândula tireoide), insuficiência adrenal (função diminuída das

glândulas suprarrenais), hipofisite (inflamação da hipófise), hipopituitarismo (disfunções das glândulas que produzem hormônios sexuais), diabetes mellitus, tireoidite (inflamação da tireoide), hepatite (inflamação do fígado), pneumonite (inflamação dos pulmões), colite (inflamação intestinal), pancreatite (inflamação do pâncreas), artrite (dor nas articulações), insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Encefalite (inflamação do encéfalo), uveíte (inflamação de uma das partes do olho), miocardite (inflamação do miocárdio, a camada muscular grossa da parede do coração), miosite (inflamação dos músculos).

- **YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas metastático**

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

Hipotireoidismo (função diminuída da glândula tireoide), diminuição do apetite, náusea, diarreia, vômito, erupção cutânea (*rash*), prurido (coceira), fadiga (cansaço ou fraqueza), anemia, trombocitopenia (diminuição na quantidade de plaquetas no sangue), leucopenia, linfopenia (número reduzido de linfócitos), neutropenia (diminuição na quantidade de neutrófilos no sangue), aumento de fosfatases alcalinas, aumento de transaminases, aumento de creatinina, aumento de amilase, aumento de lipase, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia.

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

Conjuntivite, pneumonia (infecção nos pulmões), infecção do trato respiratório, neutropenia febril (diminuição na quantidade de neutrófilos no sangue com febre), reação relacionada à infusão, hipersensibilidade, hipertireoidismo (função aumentada da glândula tireoide), insuficiência adrenal (função diminuída das glândulas suprarrenais), hipofisite (inflamação da hipófise), tireoidite (inflamação na tireoide), desidratação, hipoalbumemia, hipofosfatemia, neuropatia periférica (danos aos nervos que causam dor, fraqueza e câibras), tontura, olho seco, pneumonite (inflamação dos pulmões), dispneia (falta de ar), tosse, constipação, estomatite (afta), dor abdominal, colite (inflamação intestinal), boca seca, pancreatite (inflamação do pâncreas), hepatite (inflamação do fígado), alopecia (queda com redução total ou parcial dos cabelos e pelos em determinada área da pele), pele seca, eritema (vermelhidão da pele), urticária (irritação na pele), dor musculoesquelética, artralgia (dor articular), artrite (inflamação nas articulações), insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda), piroxia (febre), edema (inchaço, incluindo edema periférico), aumento do hormônio tireoestimulante (TSH).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Eosinofilia (aumento dos eosinófilos no sangue), hipopituitarismo (disfunções das glândulas que produzem hormônios sexuais), hipoparatiroidismo, polineuropatia (mau funcionamento dos nervos periféricos), neuropatia autoimune (incluindo paresia facial e do nervo abducente), encefalite (inflamação do encéfalo),

visão turva, episclerite (inflamação na parte branca do olho), taquicardia (batimento cardíaco irregular anormal), fibrilação atrial, bradicardia (batimento do coração lento), hipertensão (pressão alta), derrame pleural (líquido nos pulmões), psoríase (alergia na pele), síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo (alteração da cor da pele em manchas), fraqueza muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática (doença inflamatória com endurecimento dos músculos), nefrite (inflamação dos rins), calafrios, dor torácica, gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada.

Experiência pós-comercialização durante o uso de YERVOY® em combinação com nivolumabe (frequência desconhecida):

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso após aprovação de nivolumabe em combinação com ipilimumabe.

Doenças oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Doenças do sistema imunológico: doença do enxerto contra hospedeiro e rejeição de transplante de órgão sólido.

Doenças do sangue e do sistema linfático: linfocitose hemofagocítica (hiperativação do sistema imunológico) e anemia hemolítica autoimune.

Doenças cardíacas: pericardite (inflamação da membrana que recobre o coração).

Distúrbios do sistema nervoso: mielite (inflamação da medula espinhal), incluindo mielite transversa.

Alterações nos resultados dos testes laboratoriais

YERVOY® em monoterapia (sozinho) ou em combinação com nivolumabe pode causar alterações nos resultados dos testes efetuados pelo seu médico. Estes incluem:

- uma variação no número de glóbulos vermelhos (que transportam oxigênio), glóbulos brancos (que são importantes para combater infecções) e plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular);
- uma variação anormal de hormônios e dos níveis das enzimas hepáticas no sangue;
- teste de função hepática (do fígado) anormal;
- níveis anormais de cálcio, sódio, fósforo, magnésio ou de potássio no sangue;
- presença de sangue ou proteínas na urina;
- uma elevação anormal da alcalinidade do sangue e de outros tecidos do corpo (pH alto);
- rins incapazes de eliminar os ácidos do sangue normalmente;
- níveis anormais de açúcar no sangue.

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?

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0180.0402

Responsável Técnica:

Tais Helena Daronco Conti

CRF-SP nº 35.315

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

927 South Curry Pike

Bloomington, Indiana - EUA

Ou

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manati, Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/11/2023.





YERVOY®_VP_v23_27092023

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Histórico de alteração para a bula

YERVOY

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/07/2012	0602893/12-4	Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
19/10/2012	0854880/12-3	Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
17/05/2013	0392715/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
26/11/2013	991258/13-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
28/11/2013	1002467/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
25/02/2015	171602/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
2/7/2015	586601/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	3/19/2015	0245877/15-2	7158 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMORTADORA do produto - RAZÃO SOCIAL	4/6/2015	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
1/9/2016	2246728/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/13/2013	1057723/13-8	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	8/8/2016	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL

18/04/2017	0649938/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	4/18/2017	0649938/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	4/18/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
3/1/2018	0002535/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/17/2015	1106070/15-1	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	12/4/2017	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
27/09/2018	0936948/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	9/27/2018	0936948/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	9/27/2018	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
16/10/2018	0999963/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	6/15/2018	0493590/18-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	10/15/2018	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 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? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
				0493752/18-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia				
11/1/2019	0028455/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1/11/2019	0028455/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1/11/2019	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
9/8/2019	1954991/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	8/9/2019	1954991/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	8/9/2019	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
7/10/2019	2371061/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/7/2019	2371061/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/7/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	50mg/10mL

18/12/2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/18/2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/18/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
12/3/2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	3/12/2020	-----	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	3/12/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
19/11/2020	4085684/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/6/2019	3394947/19-6 3394941/19-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	11/9/2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
1/12/2020	4238668/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	9/18/2020	3177866/20-6 3177656/20-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	11/30/2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL

8/9/2021	3542573/21-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	04/06/2020 02/06/2020	1768004/20-2 1737713/20-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	9/6/2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 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 e VPS	50mg/10mL
16/12/2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	12/16/2021	-----	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	9/16/2021	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50mg/10mL
23/05/2022	4199862/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	3/23/2022	202203230005PR	Carta de solicitação de excepcionalidade	5/5/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VPS	50mg/10mL
5/10/2022	4781693/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	9/1/2021	3447144/21-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	10/3/2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
22/08/2023	0884580/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	11/30/2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	7/24/2023	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
			11/30/2021	4713347/21-3	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	7/24/2023	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		

----	-----	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	NA	NA	NA	NA	9.REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
							9.REAÇÕES ADVERSAS 7.O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		