

TEPEZZA®

(teprotumumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Pó Liofilizado para Solução injetável
500 mg



I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEPEZZA

teprotumumabe

500 mg em pó liofilizado para solução injetável.

APRESENTAÇÃO

Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 500 mg de teprotumumabe em pó liofilizado para solução injetável.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 500 mg de teprotumumabe em pó liofilizado para solução injetável.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Após reconstituição com 10 mL de água para injetáveis, cada mL contém 47,6 mg de teprotumumabe.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEPEZZA (teprotumumabe) é indicado para o tratamento da Doença Ocular da Tireoide (também conhecida como orbitopatia de Graves e oculopatia de Graves), independentemente da atividade ou duração da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Doença ocular da tireoide ativa/aguda

O Estudo 1 (TED01RV) foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com doença ocular da tireoide aguda. Os pacientes foram randomizados para receber TEPEZZA ou placebo em uma razão de 1:1. Os pacientes receberam infusões intravenosas (10 mg/kg para a primeira infusão e 20 mg/kg para as 7 infusões restantes) a cada 3 semanas para um total de 8 infusões. Os pacientes apresentavam diagnóstico clínico de doença ocular da tireoide com sintomas e eram eutireoidianos, ou apresentavam níveis de tiroxina e triiodotironina livre menores que 50%, acima ou abaixo dos limites normais. Não foi permitido tratamento cirúrgico prévio para doença ocular da tireoide. A proptose mediana foi de 23 mm e variou de 16 a 33 mm, e 69 pacientes (79,3%) apresentaram diplopia na linha de base. A mediana da pontuação de atividade clínica (CAS) no olho em estudo na avaliação inicial foi de 5 (variação de 2 a 7) e o tempo mediano desde o diagnóstico da DOT foi de 5,76 meses (variação de 1,2 a 11,0).

Um total de 43 pacientes foram randomizados para TEPEZZA e 45 pacientes foram randomizados para placebo. A idade mediana foi de 52,9 anos (variação de 20,4 a 77,0), 73,6% eram do sexo feminino e 66,7% eram não fumantes. 86,2% eram brancos, 9,2% eram negros, 3,4% eram asiáticos e 1,1% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico.

TEPEZZA demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas no desfecho primário, taxa de respondedor geral na Semana 24 (definida

como a proporção de pacientes com uma redução no CAS de ≥ 2 pontos e uma redução da proptose ≥ 2 mm no olho em estudo sem deterioração no outro olho) (consulte a Tabela 1).

Tabela 1. Resultados de eficácia Taxa de respondedor geral na Semana 24 no Estudo 1 (TED01RV) (Conjunto de análise ITT)

	Placebo (N = 45)	TEPEZZA (N = 42)	Índice de probabilidades (IC de 95%) TEPEZZA vs Placebo	Valor de p
Respondedor geral, n (%)	9 (20,0)	29 (69,0)	8,86 (3,293; 23,825)	< 0,001

IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar.

O índice de probabilidades, o IC de 95% e o valor de p foram obtidos a partir de um modelo de regressão logística com tratamento de fumantes como covariáveis.

Melhorias estatística e clinicamente significativas na pontuação geral do GO-QoL, medidas de proptose, CAS e pontuação da subescala de funcionamento visual do GO-QoL também foram observadas no grupo TEPEZZA, em comparação ao grupo placebo (consulte a Tabela 2).

Tabela 2. Desfechos secundários de eficácia: Alteração da linha de base na Semana 24 no Estudo 1 (TED01RV) (Conjunto de análise ITT)

Desfecho	Placebo (N = 45)	TEPEZZA (N = 42)	Diferença na média de LS (SE)	IC de 95% para a diferença	Valor de p
Pontuação geral do GO-QoL, média de LS (SE)	9,67 (3,049)	21,07 (3,175)	11,40 (4,336)	2,776; 20,025	0,010
Proptose no olho em estudo, média de LS (SE)	-0,30 (0,256)	-2,95 (0,266)	-2,65 (0,366)	-3,378; -1,924	< 0,001
CAS no olho em estudo, média de LS (SE)	-2,49 (0,216)	-4,04 (0,225)	-1,55 (0,308)	-2,167; -0,940	< 0,001
Pontuação de funcionamento visual do GO-QoL, média de LS (SE)	9,70 (3,603)	24,31 (3,778)	14,61 (5,147)	4,370; 24,843	0,006

CAS = pontuação de atividade clínica; IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; GO-QoL = Qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; LS = mínimos quadrados; SE = erro padrão; Os resultados da análise foram obtidos a partir de um modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com uma matriz de covariância não estruturada usando tratamento, status de tabagismo, valor da avaliação inicial, visita, tratamento por visita e interação entre visita e valor da avaliação inicial como efeitos fixos. Uma mudança de zero em relação à avaliação inicial foi imputada na primeira visita de avaliação inicial para pacientes sem avaliação pós-avaliação inicial.

Observação: Para as variáveis de análise do GO-QoL, uma pontuação transformada é a soma das pontuações de perguntas individuais em uma escala de 0 (pior saúde) a 100 (melhor saúde).

a A média (DP) da pontuação geral do GO-QoL foi de 34,53 (6,788) no grupo placebo e 34,52 (7,376) no grupo TEPEZZA.

b A média (DP) da pontuação de funcionamento visual do GO-QoL foi de 17,80 (4,346) no grupo placebo e de 16,90 (4,377) no grupo TEPEZZA.

TEPEZZA também demonstrou benefício estatístico e clinicamente significativo na taxa de respondedor à proptose e diplopia (consulte a Tabela 3). Os respondedores de proptose na Semana 24 foram definidos como pacientes com uma redução de ≥ 2 mm da avaliação inicial na Semana 24. A taxa de respondedor à diplopia na semana 24 foi definida como a proporção de pacientes com uma redução de ≥ 1 grau da avaliação inicial na Semana 24 entre os pacientes que apresentaram diplopia na avaliação inicial.

Tabela 3. Taxa de respondedor na Semana 24 no Estudo 1 (TED01RV) (Conjunto de análise ITT)

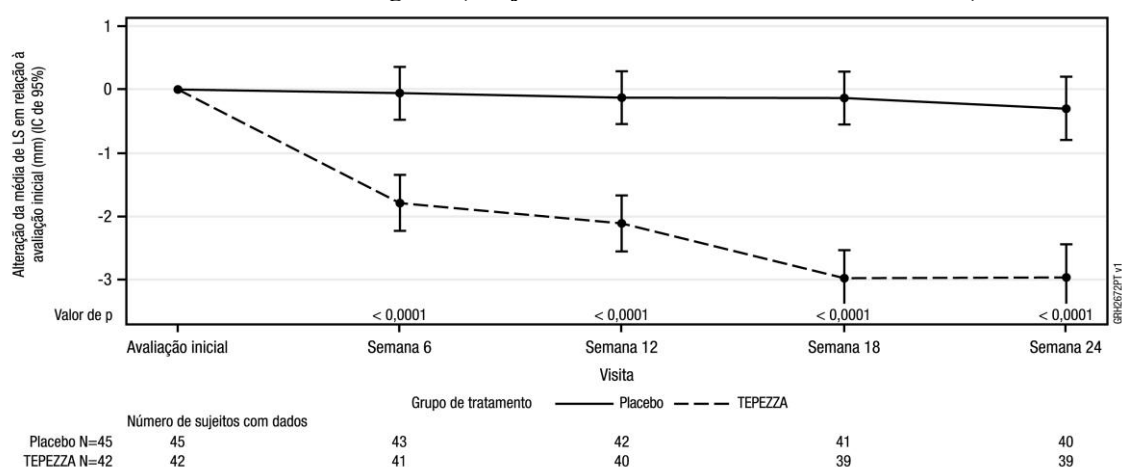
Desfecho	Placebo (N = 45)	TEPEZZA (N = 42)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Valor de p
Respondedor de proptose, n/N (%)	9/39 (23,1)	30/38 (78,9)	55,9 (37,35; 74,39)	< 0,001
Respondedor de diplopia, n/N (%)	10/31 (32,3)	26/38 (68,4)	36,2 (14,04; 58,28)	< 0,001

IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar.

Os valores de p foram obtidos a partir de um teste de qui-quadrado de 2 lados sem ajuste do status de tabagismo.

TEPEZZA reduziu progressivamente a proptose durante o estudo. Os efeitos foram observados no primeiro momento pós-avaliação inicial programado na semana 6 (consulte a Figura 1).

Figura 1. Alteração da avaliação inicial na proptose em 24 semanas no Estudo 1 de doença ocular da tireoide aguda (conjunto de análise ITT; olho em estudo)



IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados

Resultados de eficácia semelhantes foram observados no outro olho.

O **Estudo 2 (OPTIC)** foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com doença ocular da tireoide aguda. Os pacientes foram randomizados para receber TEPEZZA ou placebo em uma razão de 1:1. Os pacientes receberam infusões intravenosas (10 mg/kg para a primeira infusão e 20 mg/kg para as 7 infusões restantes) a cada 3 semanas para um total de 8 infusões. Os pacientes tiveram um diagnóstico clínico de doença ocular da tireoide em até 9 meses depois da inscrição no estudo com sintomas e eram eutireoidianos ou tinham níveis de tiroxina e triiodotironina livre inferiores a 50% acima ou abaixo dos limites normais. Não foi permitido tratamento cirúrgico prévio para doença ocular da tireoide. A proptose mediana foi de 23 mm e variou de 16 a 33 mm, e 56 pacientes (67,5%) apresentaram diplopia na avaliação inicial. A mediana da pontuação de atividade clínica (CAS) no olho em estudo na avaliação inicial foi de 5 (variação de 4 a 7) e o tempo mediano desde o diagnóstico da doença ocular da tireoide foi de 6,78 meses (variação de 0,9 a 10,3).

Um total de 41 pacientes foram randomizados para TEPEZZA e 42 pacientes foram randomizados para placebo. A idade mediana foi de 52,0 anos (variação de 20 a 79), 72,3% eram do sexo feminino e 79,5% eram não fumantes. 86,7% eram brancos, 7,2% eram negros, 3,6% eram asiáticos e 2,4% foram classificados como outros.

TEPEZZA demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas no desfecho primário, taxa de respondedor geral na semana 24 (definida como a proporção de

pacientes com uma redução ≥ 2 mm na proptose em relação à avaliação inicial no olho em estudo, sem deterioração (aumento ≥ 2 mm) na proptose no outro olho (consulte a Tabela 4).

TEPEZZA também demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas nos desfechos secundários de eficácia (consulte a Tabela 4). A taxa de respondedor geral na semana 24 foi definida como a proporção de pacientes com uma redução ≥ 2 mm na proptose e uma redução ≥ 2 pontos no CAS em relação à avaliação inicial no olho em estudo, sem deterioração (aumento ≥ 2 mm na proptose ou aumento ≥ 2 pontos no CAS) no outro olho. A taxa de respondedor do CAS foi definida como a proporção de pacientes com uma redução para um CAS de 0 ou 1 como uma variável de resposta categórica na semana 24. A taxa de respondedor à diplopia foi definida como a proporção de pacientes com grau de diplopia na avaliação inicial > 0 que tiveram uma redução de um grau ≥ 1 na semana 24.

Tabela 4. Resultados de eficácia na semana 24 no Estudo 2 (OPTIC) (Conjunto de análise ITT)

	Placebo (N = 42)	TEPEZZA (N = 41)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Valor de p
Desfecho primário:				
Taxa de respondedor de proptose, n (%)	4 (9,5)	34 (82,9)	73,45 (58,89; 88,01)	$< 0,001^a$
Desfechos secundários:				
Taxa de respondedor geral, n (%)	3 (7,1)	32 (78,0)	70,82 (55,89; 85,75)	$< 0,001^a$
Taxa de respondedor CAS, n (%)	9 (21,4)	24 (58,5)	36,03 (17,39; 54,67)	$< 0,001^a$
Alteração média da avaliação inicial na proptose (mm) até a semana 24, média de LS (SE)	-0,54 (0,192)	-2,82 (0,191)	-2,28 (-2,77; -1,80)	$< 0,001^b$
Taxa de respondedor de diplopia, n/N (%)	8/28 (28,6)	19/28 (67,9)	39,29 (15,55; 63,02)	$< 0,001^a$
Alteração média da avaliação inicial na pontuação geral GO-QoL até a semana 24, média de LS (SE)	4,43 (2,102)	13,79 (2,074)	9,36 (4,08; 14,64)	$< 0,001^b$

CAS = pontuação de atividade clínica; IC = intervalo de confiança; GO-QoL = Qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados.

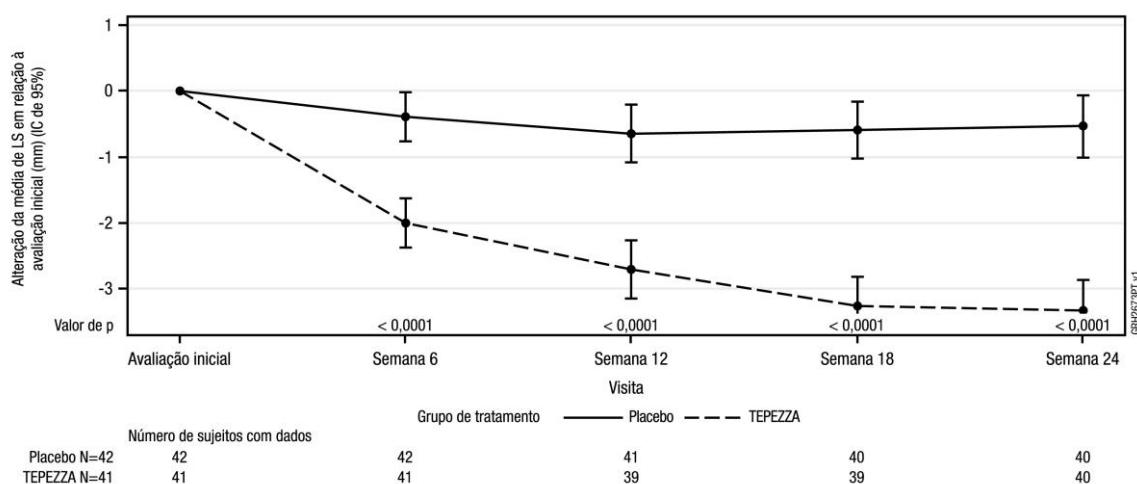
Observação: Os desfechos secundários foram testados de forma hierárquica para controlar a multiplicidade.

^a Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por status de uso de tabaco (fumante vs. não fumante).

^b Resultados obtidos da análise do modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com uma matriz de covariância não estruturada, incluindo valor da avaliação inicial, status de uso de tabaco, grupo de tratamento, visita, visita por tratamento e visita por interações de valor de avaliação inicial. Uma alteração de 0 em relação à avaliação inicial foi imputada na primeira visita pós-avaliação inicial para qualquer paciente sem um valor pós-avaliação inicial.

TEPEZZA reduziu progressivamente a proptose durante o estudo. Os efeitos foram observados no primeiro momento pós-avaliação inicial programado na semana 6 (consulte a Figura 2).

Figura 2. Alteração da avaliação inicial na proptose em 24 semanas no Estudo 2 de DOT aguda (conjunto de análise ITT; olho em estudo)



IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados

Resultados de eficácia semelhantes foram observados no outro olho.

O **Estudo 3 (OPTIC-J)** foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes japoneses com DOT aguda. Os pacientes foram randomizados para receber TEPEZZA ou placebo em uma razão de 1:1. Os pacientes receberam infusões intravenosas (10 mg/kg para a primeira infusão e 20 mg/kg para as 7 infusões restantes) a cada 3 semanas para um total de 8 infusões. Os pacientes tiveram um diagnóstico clínico de DOT em até 9 meses depois da inscrição no estudo com sintomas e um CAS ≥ 3 (na escala de 7 itens) para o olho mais gravemente afetado e eram eutireoidianos ou tinham níveis de tiroxina e triiodotironina livre $< 50\%$ acima ou abaixo dos limites normais. Não foi permitida irradiação orbital prévia nem terapia cirúrgica para DOT. A proptose mediana foi de 20,0 mm e variou de 14,5 a 27,0 mm, e 42 pacientes (77,8%) apresentaram diplopia na avaliação inicial. A pontuação mediana de atividade clínica (CAS) no olho em estudo na avaliação inicial foi de 4,0 (variação de 3 a 7) e o tempo mediano desde o diagnóstico da DOT foi de 4,72 meses (variação de 0,53 a 8,9).

Um total de 27 pacientes foram randomizados para TEPEZZA e 27 pacientes foram randomizados para placebo. A idade média foi de 49,0 anos (variação de 20 a 74), 70,4% eram do sexo feminino, 85,2% eram não fumantes e 100,0% eram asiáticos.

TEPEZZA demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas para o desfecho primário de eficácia (taxa de respondedor à proptose na Semana 24, definida como uma redução ≥ 2 mm em relação à avaliação inicial na proptose no olho em estudo sem deterioração [aumento ≥ 2 mm] da proptose no outro olho) e 3 desfechos secundários de eficácia (taxa de respondedor geral na semana 24, taxa de respondedor categórica CAS na semana 24 e alteração da avaliação inicial na proptose na Semana 24). (Consulte a Tabela 5).

Tabela 5. Visão geral dos resultados dos desfechos primários e secundários de eficácia no Estudo 3 (OPTIC-J) (conjunto de análise ITT)

Desfecho	Placebo (N = 27)	TEPEZZA (N = 27)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Valor de p
Primário: taxa de respondedor à proptose na Semana 24, n (%)	3 (11,1)	24 (88,9)	77,78 (60,7; 94,8)	$< 0,0001^a$
Secundário				
Taxa de respondedor geral na Semana 24, n (%)	1 (3,7)	21 (77,8)	74,07 (56,9; 91,3)	$< 0,0001^a$

Desfecho	Placebo (N = 27)	TEPEZZA (N = 27)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Valor de p
Taxa de respondedor categórica do CAS na Semana 24, n (%)	6 (22,2)	16 (59,3)	37,04 (12,5; 61,6)	0,0031 ^a
Alteração em relação à avaliação inicial na proptose na Semana 24, média de LS (SE)	-0,37 (0,303)	-2,36 (0,302)	-1,99 (-2,75; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = pontuação de atividade clínica; IC = intervalo de confiança; GO-QoL = Qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados; SE = erro padrão

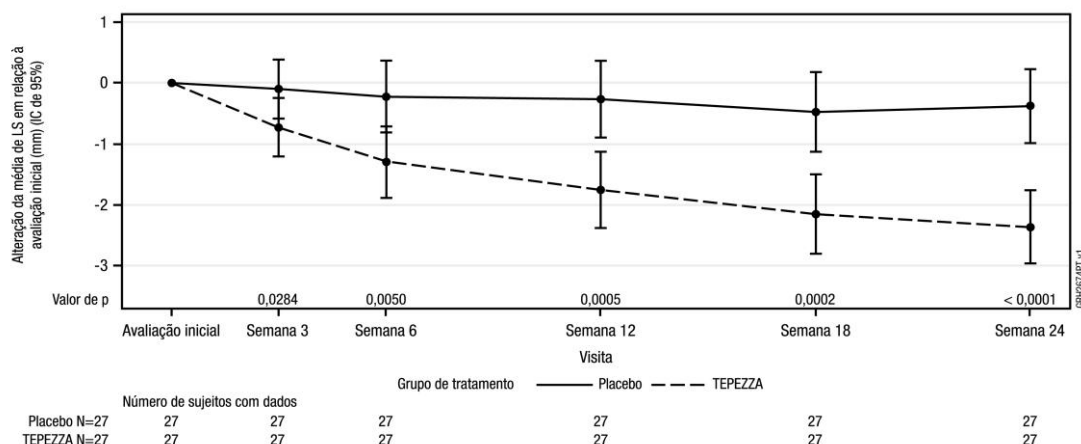
Observação: Os resultados apresentados são os do olho em estudo, se aplicável.

^a O valor de p foi estimado pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustado para o fator de estratificação da randomização (status de uso do tabaco).

^b O valor de p é da análise de medições repetidas do modelo misto com uma matriz de variância-covariância não estruturada, incluindo a alteração do valor da avaliação inicial como variável dependente e as seguintes covariáveis: Valor de linha da avaliação inicial, grupo de tratamento, status de uso de tabaco, visita, interações entre visita e tratamento e interações entre visita e valor da avaliação inicial.

TEPEZZA reduziu progressivamente a proptose durante o estudo. Os efeitos foram observados no primeiro ponto de tempo programado pós-avaliação inicial na semana 3 (consulte a Figura 3).

Figura 3. Alteração da avaliação inicial na proptose em 24 semanas no Estudo 3 de DOT aguda (conjunto de análise ITT; olho em estudo)



IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados.

Resultados de eficácia semelhantes foram observados no outro olho.

Subgrupos

O exame dos subgrupos de idade e gênero não identificou diferenças na resposta a TEPEZZA entre esses subgrupos. A redução na proptose foi semelhante entre fumantes e não fumantes em ambos os estudos.

Doença ocular da tireoide crônica/inativa

O **Estudo 4** foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com DOT crônica (inativa). Os pacientes foram randomizados para receber TEPEZZA ou placebo em uma razão de 2:1. Os pacientes receberam infusões intravenosas (10 mg/kg para a primeira infusão e 20 mg/kg para as 7 infusões restantes) a cada 3 semanas para um total de 8 infusões. Os pacientes apresentavam um diagnóstico inicial de DOT ≥ 2 anos, mas < 10 anos antes da triagem e diagnóstico clínico de DOT estável definido como CAS ≤ 1 nos dois olhos antes da

triagem, por pelo menos 1 ano ou todos os itens a seguir por pelo menos 1 ano antes da triagem: sem progressão da proptose, sem progressão da diplopia em pacientes com histórico de diplopia e sem novos sintomas inflamatórios da DOT. Os pacientes também apresentavam proptose ≥ 3 mm de aumento em relação à avaliação inicial do participante (antes do diagnóstico de DOT) e/ou proptose ≥ 3 mm acima do normal para raça e gênero. Os pacientes eram eutireoidianos ou tinham hipotireoidismo ou hipertireoidismo leve. Não foi permitida a irradiação orbital prévia, descompressão orbital ou cirurgia de estrabismo ou irradiação orbital planejada ou cirurgia para DOT durante este estudo. A proptose mediana da avaliação inicial foi de 25,0 mm e variou de 18,5 a 31,0 mm, e 18 pacientes (29%) apresentaram diplopia na avaliação inicial. A pontuação mediana de atividade clínica (CAS) no olho em estudo na avaliação inicial foi de 0 (variação de 0 a 1) e o tempo mediano desde o diagnóstico de DOT foi de 5,39 anos (variação de 2,24 a 8,74).

Um total de 42 pacientes foram randomizados para TEPEZZA e 20 pacientes foram randomizados para placebo. A idade média foi de 49,0 anos (variação de 18 a 75), 80,6% eram do sexo feminino e 59,7% nunca haviam fumado. 54,8% eram brancos, 24,2% eram negros, 12,9% eram asiáticos e outros (8,1%). TEPEZZA demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas no desfecho primário, alteração da avaliação inicial na proptose na Semana 24 no olho em estudo. Também foram observadas melhorias na taxa de respondedor à proptose na Semana 24 (definida como a proporção de pacientes com uma redução ≥ 2 mm na proptose em relação à avaliação inicial no olho em estudo, sem deterioração [aumento ≥ 2 mm] na proptose no outro olho) e na subescala de funcionamento visual do GO-QoL (consulte a Tabela 6). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos TEPEZZA e placebo para os desfechos de diplopia. No entanto, uma tendência para melhora da diplopia foi observada com teprotumumabe (razão de chances 2,13, 0,3815) em uma análise que examinou a magnitude da piora, bem como da melhora.

Tabela 6. Visão geral dos resultados do desfecho primário e de outros desfechos de eficácia no Estudo 4 (conjunto de análise ITT)

Desfecho	Placebo (N = 20)	TEPEZZA (N = 42)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Valor de p
Primário: alteração na linha de base na proptose na Semana 24 no olho em estudo, média de LS (SE)	-0,92 (0,323)	-2,41 (0,228)	-1,48 (-2,28; -0,69)	0.0004a
Outro				
Taxa de respondedor de proptose na Semana 24, n (%)	5 (25,0)	26 (61,9)	36,9 (5,4; 59,2)	0,0134 ^b
Alteração da avaliação inicial na pontuação da subescala de funcionamento visual do GO-QoL na Semana 24, média de LS (SE)	n = 20 2,41 (2,329)	n = 39 8,73 (1,661)	6,31 (0,57; 12,06)	0,0318 ^a

IC = intervalo de confiança; GO-QoL = Qualidade de vida na oftalmopatia de Graves; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados; SE = erro padrão.

Observação: Para as taxas de respondedores, um participante que não compareceu à avaliação da Semana 24 foi considerado como não respondedor.

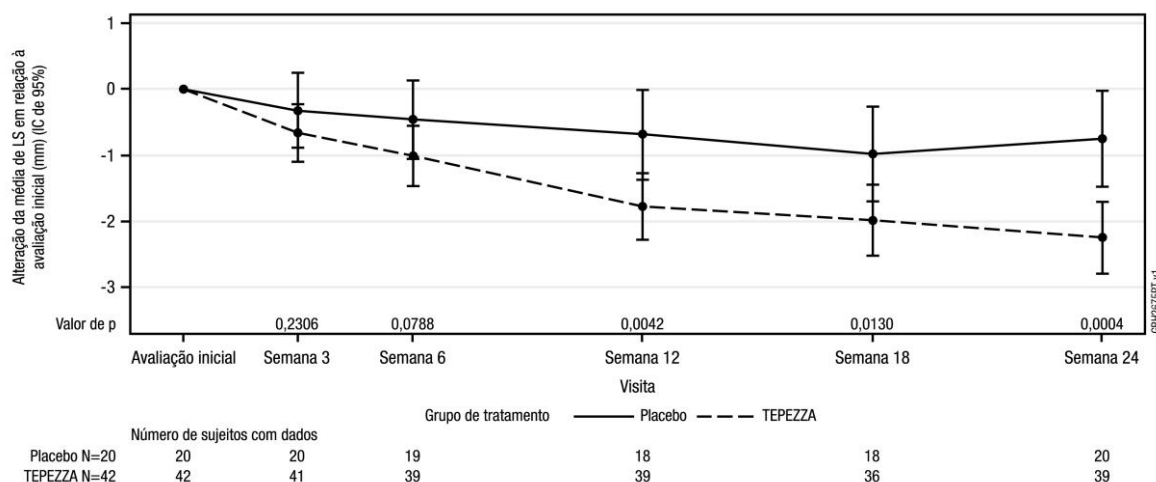
Observação: Os resultados apresentados são os do olho em estudo, se aplicável.

^a O valor de p é da análise de medição repetida do efeito misto com uma matriz de variância-covariância não estruturada, incluindo a alteração do valor inicial como variável dependente e as seguintes covariáveis: valor da avaliação inicial, grupo de tratamento, visita, interações visita por tratamento e visita por valor da avaliação inicial. Uma alteração do valor da avaliação inicial de 0 foi imputada na primeira visita pós-avaliação inicial para qualquer participante sem valores pós-avaliação inicial.

^b O valor de p é do teste exato de Fisher.

TEPEZZA reduziu progressivamente a proptose ao longo do estudo (consulte a Figura 4).

Figura 4. Alteração da avaliação inicial na proptose em 24 semanas no Estudo 4 de DOT crônica (conjunto de análise ITT; olho em estudo)



IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados.

Resultados de eficácia semelhantes foram observados no outro olho.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, anticorpos monoclonais, código ATC L04AG13

TEPEZZA é um anticorpo monoclonal de IgG1 totalmente humano, inibidor do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R), indicado para o tratamento da Doença Ocular da Tireoide independentemente da atividade ou da duração da doença.

Não foram realizados estudos formais de farmacodinâmica com teprotumumabe.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação de teprotumumabe em pacientes com Doença Ocular da Tireoide não foi totalmente caracterizado. Teprotumumabe se liga a IGF-1R e bloqueia sua ativação e sinalização.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de teprotumumabe foi descrita por um modelo farmacocinético (PK) populacional de dois compartimentos, baseado em dados de 10 sujeitos saudáveis (dose de 1500 mg) IV única e 176 pacientes com DOT. Após o regime de dose recomendado (primeira infusão a 10 mg/kg seguida por 7 doses repetidas de 20 mg/kg a cada 3 semanas), as estimativas médias ($\pm$ DP) para o AUC_{ss}, concentrações de pico C_{max} e C_{vale} de teprotumumabe foram 139($\pm$ 27) mg*hr/mL, 675 ($\pm$ 147) μ g/mL e 159($\pm$ 38) μ g/mL, respectivamente.

Distribuição

Após o regime de dosagem recomendado de TEPEZZA, a PK populacional média estimada ($\pm$ desvio padrão) para o volume de distribuição central e periférico de teprotumumabe foi 3,01 L ($\pm$ 0,77 L) e 3,76 L ($\pm$ 0,60 L), respectivamente.

Eliminação

Após o regime de dosagem recomendado de TEPEZZA, a PK populacional média estimada ($\pm$ desvio padrão) para a depuração de teprotumumabe foi 0,27 L/dia ($\pm$ 0,07 L/dia) e para a meia-vida de eliminação foi 22 ($\pm$ 4) dias.

Metabolismo

O metabolismo de teprotumumabe não foi totalmente caracterizado. No entanto, é previsto que teprotumumabe sofra metabolismo por proteólise.

Populações especiais

Nenhuma diferença significativa em termos clínicos na farmacocinética de teprotumumabe foi observada após a administração de TEPEZZA com base na idade do paciente, gênero, raça/etnia, peso, comprometimento renal leve a moderada, bilirrubina elevada. O efeito do comprometimento hepático na farmacocinética de teprotumumabe é desconhecido.

Uso em idosos

Entre os 285 pacientes nos quatro estudos randomizados, 14% tinham 65 anos ou mais; o número de pacientes com 65 anos ou mais foi semelhante entre os grupos de tratamento. Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens (menos de 65 anos de idade). Não há requisitos especiais para pacientes idosos.

Uso pediátrico

A segurança e a efetividade não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Carcinogênese

O potencial carcinogênico de TEPEZZA não foi avaliado em estudos a longo prazo com animais.

Mutagênese

O potencial genotóxico de TEPEZZA não foi avaliado.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com TEPEZZA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao teprotumumabe ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Categoria de risco na gravidez X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

TEPEZZA pode causar reações relacionadas à infusão. Reações relacionadas à infusão foram relatadas em aproximadamente 4% dos pacientes tratados com TEPEZZA. Os sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão incluem aumentos transitórios da pressão arterial, sensação de calor, taquicardia, dispnéia, dor de cabeça e dor muscular. As reações relacionadas à infusão podem ocorrer durante qualquer uma das infusões ou dentro de 1,5 hora após uma infusão. As reações relacionadas à infusão relatadas são geralmente leves ou moderadas em gravidade e geralmente podem ser tratadas com sucesso com corticosteroides e anti-histamínicos.

Em pacientes que apresentarem reação relacionada à infusão, deve-se considerar a pré-medicação com um anti-histamínico, antipirético, corticosteroide e/ou a administração de todas as infusões subsequentes a uma taxa de infusão mais lenta.

Exacerbação da doença intestinal inflamatória preexistente

TEPEZZA pode causar uma exacerbação da doença intestinal inflamatória (DII) preexistente.

Deve-se monitorar pacientes com DII quanto à exacerbação da doença.

Se houver suspeita de exacerbação de DII, considerar a interrupção do tratamento com TEPEZZA.

Hiperglicemia

Podem ocorrer hiperglicemia ou aumento de glicemia em pacientes tratados com TEPEZZA. Em estudos clínicos duplo-cegos, controlador por placebo de DOT, 13,2% dos pacientes (80% dos quais apresentavam diabetes preexistente ou tolerância à glicose diminuída) apresentaram hiperglicemia. Os eventos hiperglicêmicos devem ser controlados com medicações para controle glicêmico, se necessário.

Deve-se avaliar os pacientes quanto à glicemia elevada e sintomas de hiperglicemia antes da infusão e continuar o monitoramento durante o tratamento com TEPEZZA.

Pacientes com hiperglicemia ou diabetes preexistente devem estar sob controle glicêmico adequado antes de receber TEPEZZA.

Deficiência auditiva

TEPEZZA pode causar deficiência auditiva severa, incluindo o agravamento de uma deficiência auditiva pré-existente e perda auditiva que, em alguns casos, pode ser permanente. Na maioria dos participantes, o início da deficiência auditiva foi relatado até a quarta dose de TEPEZZA; no entanto, também foram observados casos de deficiência auditiva em doses posteriores.

Avalie a audição dos pacientes antes, durante e após o tratamento com TEPEZZA. Caso um participante apresente alterações auditivas clinicamente significativas durante o tratamento, realize avaliações auditivas adicionais. Considere a interrupção do tratamento com TEPEZZA em participantes que apresentem perda auditiva clinicamente significativa.

Encefalopatia

Foram relatados casos pós-comercialização de encefalopatia em participantes tratados com TEPEZZA. Em alguns participantes, os sintomas melhoraram após a interrupção do tratamento com TEPEZZA e/ou o tratamento para a encefalopatia. Avalie os participantes com sinais ou sintomas sugestivos de encefalopatia. Se houver suspeita de encefalopatia, interrompa ou suspenda o uso do TEPEZZA e trate conforme clinicamente apropriado.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Com base em achados em animais e no mecanismo de ação de inibição da sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R), a exposição ao TEPEZZA pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com TEPEZZA em mulheres grávidas. Não há dados suficientes sobre o uso de TEPEZZA em mulheres grávidas para informar quaisquer riscos associados ao medicamento de resultados de desenvolvimentos adversos. Macacos cynomolgus que receberam uma dose uma vez por semana com teprotumumabe durante a gestação resultou em alterações placentárias, diminuição do crescimento fetal durante a gravidez, diminuição do tamanho e do peso do feto e várias anormalidades externas e esqueléticas na prole. A exposição a teprotumumabe pode levar a um aumento na perda fetal. Portanto, TEPEZZA não deve ser usado na gravidez e formas

apropriadas de contracepção devem ser implementadas antes do início, durante o tratamento e por 6 meses após a última dose de TEPEZZA.

Teste de gravidez

Verifique a ausência de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com TEPEZZA. A paciente deve entrar em contato com seu médico imediatamente para fazer um teste de gravidez se o início da menstruação estiver atrasado ou se houver suspeita de gravidez.

Se a paciente engravidar durante o tratamento, TEPEZZA deve ser interrompido e a paciente avisada sobre o risco potencial para o feto.

A taxa antecedente de defeitos congênitos importantes e aborto é desconhecida para a população indicada.

Lactação

Não há informações relacionadas à presença de TEPEZZA no leite humano, efeitos no lactente ou efeitos na produção de leite.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com TEPEZZA.

Contracepção

Mulheres

Com base em seu mecanismo de ação que inibe IGF-1R, TEPEZZA pode causar dano fetal quando administrado a uma grávida. Deve-se alertar as mulheres com potencial reprodutivo para usar contracepção efetiva antes do início, durante o tratamento com TEPEZZA e por 6 meses após a última dose de TEPEZZA.

Categoria de risco na gravidez X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Dados em animais

Toxicologia geral: Estudos de toxicologia de dose repetida no macaco cynomolgus, incluindo estudos crônicos de teprotumumabe com dosagem intravenosa semanal por até 39 semanas, demonstraram que o teprotumumabe foi bem tolerado nas doses de 3, 15 e 75 mg/kg. Atrofia tímica reversível, diminuição da fosfatase alcalina sérica e menor ganho de peso corporal ocorreram em animais que receberam 15 e 75 mg/kg/semana por 39 semanas.

Os estudos de dose repetida incluíram desfechos de farmacologia de segurança e não demonstraram efeitos adversos nas taxas de respiração nem na função cardiovascular em doses de até 75 mg/kg/semana.

Toxicidade para o desenvolvimento: Com base no mecanismo de ação da inibição da IGF-1R, a exposição pré-natal ao teprotumumabe pode causar danos ao feto.

Toxicidade juvenil: Macacos cynomolgus juvenis (11 a 14 meses de idade) receberam doses intravenosas de teprotumumabe uma vez por semana durante 13 semanas, semelhantes à dose clínica em humanos adultos. Essas doses resultaram em diminuição da massa óssea (densidade e conteúdo mineral ósseo), ossos mais estreitos com córtices mais finos atribuídos à expansão periosteal reduzida e diminuição do ganho de peso corporal em macacos jovens, com alguns sinais de reversibilidade após 13 semanas de recuperação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial de interação medicamentosa de TEPEZZA.

TEPEZZA não deve ser infundido concomitantemente com outros agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira entre 2°C e 8°C. Não congelar.

TEPEZZA tem prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Armazenar no cartucho original para proteger da luz.

O produto não contém conservantes. O tempo de armazenamento combinado da solução de TEPEZZA reconstituída no frasco-ampola e da solução diluída na bolsa de infusão contendo solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para infusão é de um total de 4 horas em temperatura ambiente de 20°C a 25°C ou até 48 horas sob condições refrigeradas de 2°C a 8°C, protegidas da luz. Se refrigerada antes da administração, deixar a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da infusão.

Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

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.

TEPEZZA se apresenta como um pó liofilizado estéril, sem conservantes, branco a esbranquiçado em um frasco-ampola de dose única para reconstituição e diluição.

TEPEZZA, após reconstituição para diluição para infusão intravenosa, é uma solução quase incolor ou levemente marrom, transparente a opalescente e isenta de partículas.

Não utilize este medicamento caso observe partículas ou descoloração após sua reconstituição e antes da administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem recomendada

A dose recomendada de TEPEZZA é uma infusão intravenosa de 10 mg/kg para a dose inicial, seguida por uma infusão intravenosa de 20 mg/kg a cada três semanas por 7 infusões adicionais.

Reações à infusão

Caso ocorra uma reação à infusão, interrompa ou reduza a taxa de infusão. Considere a pré-medicação com um anti-histamínico, antipirético, corticosteroide e/ou a administração de todas as infusões posteriores a uma velocidade mais lenta (consulte a seção 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reconstituição e Preparação

Etapa 1: Calcular a dose (mg) e determinar o número de frascos necessários para a posologia de 10 ou 20 mg/kg, com base no peso do paciente. Cada frasco-ampola de TEPEZZA contém 500 mg do anticorpo teprotumumabe.

Etapa 2: Usando técnica asséptica apropriada, reconstituir cada frasco-ampola de TEPEZZA com 10 mL de água para injetáveis. Certificar-se de que o fluxo do diluente não seja direcionado ao pó liofilizado, que tem uma aparência de bolo. Não agitar, mas sim girar a solução delicadamente rodando o frasco-ampola até que o pó liofilizado esteja dissolvido. A solução reconstituída tem um volume de 10,5 mL. Retirar 10,5 mL da solução reconstituída para obter 500 mg. Após a reconstituição, a concentração final será de 47,6 mg/mL.

Etapa 3: A solução reconstituída de TEPEZZA deve ser adicionalmente diluída em solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) antes da infusão. Para preparar a solução diluída, use bolsas de infusão de 100 mL para uma dose menor que 1800 mg e bolsas de infusão de 250 mL para uma dose igual ou maior que 1800 mg. Para manter um volume constante na bolsa de infusão, uma seringa e agulha estéreis devem ser usadas para remover o volume equivalente à quantidade da solução de TEPEZZA reconstituída a ser colocada na bolsa de infusão. Descartar o volume retirado da solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para infusão.

Etapa 4: Retirar o volume necessário do(s) frasco(s)-ampola de TEPEZZA reconstituído(s) com base no peso do paciente (em kg) e transferir para a bolsa intravenosa contendo solução de cloreto de sódio de 9 mg/mL (0,9%) para infusão. Misturar a solução diluída por inversão delicada. Não agitar. Se refrigerada antes da administração, deixar a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da infusão.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de matéria particulada e alterações da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Após a reconstituição, TEPEZZA é uma solução quase incolor ou levemente marrom, límpida a opalescente, isenta de partículas estranhas. Descartar a solução se qualquer partícula ou descoloração for observada.

Descartar o(s) frasco(s)-ampola e todo o conteúdo não usado.

Não foram observadas incompatibilidades entre TEPEZZA e bolsas e conjuntos de administração intravenosa de polietileno (PE), cloreto de polivinila (PVC), poliuretano (PUR) ou poliolefina (PO).

Administração

Administrar a solução diluída em solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) via intravenosa durante pelo menos 90 minutos nas duas primeiras infusões. Se bem tolerado, o tempo mínimo para infusões subsequentes pode ser reduzido para 60 minutos. Se não for bem tolerado, o tempo mínimo para infusões subsequentes deve permanecer em 90 minutos, a taxa de infusão deve ser reduzida e recomenda-se a pré-medicação para infusões subsequentes.

Não administrar como uma administração ou bolus intravenoso.

TEPEZZA não deve ser coadministrado com outros medicamentos pela mesma linha de infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A significância em termos clínicos das seguintes reações adversas está descrita no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.”

- Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade;

- Exacerbação da doença intestinal inflamatória preexistente;
- Hiperglicemia;
- Deficiência auditiva;
- Fertilidade, gravidez e amamentação.

Experiência em estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são realizados em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

As reações adversas apresentadas na Tabela 1 foram determinadas com base em dados agrupados de quatro estudos clínicos duplo-cegos e controlados por placebo (TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-303 e HZNP-TEP-403) em 285 pacientes com doença ocular da tireoide (DOT).

Os dados desses estudos incluem 152 pacientes que receberam TEPEZZA (10 mg/kg na primeira infusão e 20 mg/kg nas 7 infusões restantes) e 133 pacientes que receberam placebo administrado em uma infusão a cada 3 semanas, em um total de 8 infusões. As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em 10% dos pacientes) foram: espasmos musculares, diarreia, náusea, deficiência auditiva, alopecia, fadiga, hiperglicemia e cefaleia.

As reações adversas relatadas estão listadas na Tabela 3, de acordo com as seguintes categorias de frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 7. Reações adversas ocorridas em pacientes tratados com TEPEZZA e com incidência mais alta do que em placebo

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferido de reação adversa	Frequência	Incidência geral de sujeitos (braço TEPEZZA) N=152 N (%)	Incidência geral de sujeitos (braço Placebo) N=133 N (%)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Deficiência auditiva ¹	Muito comum	21 (13,8%)	3 (2,3%)
	Desconforto no ouvido	Comum	10 (6,6%)	2 (1,5%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	22 (14,5%)	12 (9,0%)
	Náusea	Muito comum	16 (10,5%)	9 (6,8%)
	Doença inflamatória intestinal	Incomum	1 (0,7%)	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga ²	Muito comum	19 (12,5%)	8 (6,0%)
Infecções e infestações	COVID-19	Comum	10 (6,6%)	5 (3,8%)

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferido de reação adversa	Frequência	Incidência geral de sujeitos (braço TEPEZZA) N=152 N (%)	Incidência geral de sujeitos (braço Placebo) N=133 N (%)
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Reações relacionadas à infusão ³	Comum	6 (3,9%)	4 (3,0%)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia ⁴	Muito comum	20 (13,2%)	4 (3,0%)
	Cetoacidose diabética	Incomum	1 (0,7%) ^a	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Muito comum	42 (27,6%)	8 (6,0%)
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito comum	16 (10,5%)	10 (7,5%)
	Disgeusia ⁵	Comum	13 (8,6%)	1 (0,8%)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Distúrbios menstruais ⁶	Muito comum	7 (13,0%)	1 (2,2%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia	Muito comum	20 (13,2%)	7 (5,3%)
	Pele seca	Comum	15 (9,9%)	0
	Distúrbio ungueal ⁷	Comum	9 (5,9%)	1 (0,8%)

¹ A deficiência auditiva inclui: autofonia, surdez condutiva, surdez, surdez unilateral, disfunção da trompa de Eustáquio, trompa de Eustáquio patulosa, hiperacusia, hipoacusia, zumbido, distúrbio da membrana timpânica.

² Fadiga inclui: astenia, fadiga.

³ A reação relacionada à infusão inclui: sensação de calor, hipertensão, reação relacionada à infusão, erupção cutânea, taquicardia.

⁴ Hiperglicemia inclui: glicemia aumentada, diabetes mellitus, tolerância à glicose prejudicada, hemoglobina glicosilada aumentada, hiperglicemia.

⁵ Disgeusia inclui: disgeusia, distúrbio do paladar.

⁶ O denominador de distúrbios menstruais incluiu apenas mulheres que menstruam. Os distúrbios menstruais incluem: amenorreia, hipomenorreia, dismenorreia, menstruação irregular, sangramento menstrual intenso.

⁷ Distúrbios das unhas incluindo: unha encravada, distúrbio do leito ungueal, descoloração, distúrbios das unhas e onicoclasia.

^a O evento de cetoacidose diabética foi relatado em um sujeito randomizado para o braço placebo com diabetes mellitus não diagnosticado e não tratado, ao qual foi inadvertidamente administrado TEPEZZA na primeira infusão. Todas as infusões subsequentes foram de placebo.

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio.

Em estudos randomizados controlados por placebo com TEPEZZA em pacientes com DOT 3,3% (5 de 151) dos pacientes que receberam tratamento com TEPEZZA apresentaram níveis detectáveis de anticorpos antimedamentos (ADAs) com baixa titulação nas visitas pós-avaliação inicial. No restante dos estudos clínicos, nenhum participante tratado com TEPEZZA apresentou ADAs detectáveis nas visitas pós-avaliação inicial, com base nos dados até o momento. A presença de ADAs não afetou a farmacocinética, a eficácia, nem a segurança.

Experiências com a comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após a aprovação comercial de TEPEZZA. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: cetoacidose diabética, estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

Otológico: deficiência auditiva grave, incluindo perda auditiva, que em alguns casos pode ser permanente.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informações sobre pacientes que receberam uma dose maior que a recomendada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0244.0025

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Rua Patrícia Lúcia de Souza, 146.
Taboão da Serra - SP
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Patheon Italia S.p.A
Ferentino - Itália

0800 264 0800

SAC
sacbrasil@amgen.com

**Uso restrito a estabelecimentos de saúde.
Venda sob prescrição.**

TEP_SOL_VPS_10-1



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
07/08/2023	0823071/23-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/08/2022	4490516/22-5	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	26/06/2023	Inclusão inicial	VP / VPS	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
17/08/2023	0867881/23-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/08/2023	0867881/23-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/08/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	
29/09/2023	1038343/23-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2023	1038343/23-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
25/09/2024	1318721/24-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2024	1318721/24-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
21/02/2025	0250281252	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2024	0396774/24-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	10/02/2025	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
							1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
15/05/2025	0660522250	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2024	1484146247	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	27/01/2025	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
14/01/2026	0038693267	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/01/2026	0018583261	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	08/01/2026	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
			23/04/2025	0542405254	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	15/12/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	
-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		