

Actemra[®]

(tocilizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável concentrada para diluição para infusão

80 mg/4 mL e 200 mg/10 mL

e

Solução injetável para administração subcutânea

162 mg/0,9 mL

Medicamento Biológico Antirreumático Modificador da Doença

APRESENTAÇÕES

INFUSÃO INTRAVENOSA (IV) - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

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

VIA SUBCUTÂNEA (SC) - USO ADULTO

Solução injetável.

Caixa com 4 seringas preenchidas de uso único com dispositivo de segurança da agulha. Cada seringa de 0,9 mL contém 162 mg de tocilizumabe.

COMPOSIÇÃO

Actemra® IV:

Cada 1 mL de **Actemra®** contém 20 mg de tocilizumabe.

Princípio ativo: tocilizumabe

Excipientes: polissorbato 80, sacarose (50 mg/mL), fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água para injetáveis.

Actemra® SC:

Cada 0,9 mL de **Actemra®** SC contém 162 mg de tocilizumabe.

Princípio ativo: tocilizumabe.

Excipientes: polissorbato 80, L-arginina, cloridrato de L-arginina, L-metionina, L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratada e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide (AR): apresentação IV e SC

Actemra® é indicado para o tratamento de artrite reumatoide ativa moderada a grave em pacientes adultos, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) não tenha trazido os benefícios esperados:

- após falha de esquema combinado com DMARDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou
- após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico.

Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e / ou outros DMARDs.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apenas apresentação IV

Actemra® em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX.

Tocilizumabe pode ser usado em monoterapia em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS): apenas apresentação IV

Tocilizumabe está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite reumatoide

A eficácia de tocilizumabe, administrado por via intravenosa, no alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatoide foi avaliada em cinco estudos randomizados, duplos-cegos e multicêntricos. Os estudos I – incluíram pacientes com idade ≥ 18 anos com artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e com, pelo menos, oito articulações dolorosas e seis edemaciadas no período basal.

Tocilizumabe foi administrado por via intravenosa a cada quatro semanas em monoterapia (Estudo I), em combinação com MTX (Estudos II, III, V) ou em combinação com outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (Estudo IV).

O Estudo I avaliou 673 pacientes que não haviam recebido MTX nos seis meses anteriores à randomização e cujo tratamento prévio com MTX não havia sido interrompido em decorrência de efeitos tóxicos importantes ou ausência de resposta.¹ A maioria (67%) dos pacientes nunca havia recebido MTX.

Tocilizumabe foi administrado, em monoterapia, na dose de 8 mg/kg a cada quatro semanas. O grupo comparativo recebeu MTX semanal (dose titulada de 7,5 mg até um máximo de 20 mg por semana, ao longo de oito semanas). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24.

O Estudo II, com duração de dois anos, avaliou 1.196 pacientes com resposta clínica inadequada ao MTX. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas de forma duplo-cega a cada quatro semanas, durante 52 semanas, em combinação com dose estável de MTX (10 - 25 mg/semana).² O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24. Na semana 52, os desfechos coprimários foram a prevenção de danos nas articulações e a melhora da função física.¹⁰

O Estudo III avaliou 623 pacientes com resposta clínica inadequada ao MTX. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com dose estável de MTX (10 - 25 mg por semana).³

O Estudo IV avaliou 1.220 pacientes com resposta inadequada à terapia prévia para AR, incluindo um ou mais DMARDs.⁴ Doses de 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com dose estável de DMARD.

O Estudo V avaliou 499 pacientes com resposta clínica inadequada ou intolerante a um ou mais medicamentos anti-TNF.⁵ O agente anti-TNF foi interrompido antes da randomização. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com MTX estável (10 - 25 mg/semana). O desfecho primário dos estudos III a V foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24.¹⁰

A porcentagem de pacientes com respostas ACR 20, 50 e 70, nos Estudos I a V, é mostrada na Tabela 1.

A eficácia de tocilizumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico, em pacientes com AR ativa. O estudo SC-I exigiu que os pacientes tivessem mais de 18 anos de idade, artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios ACR e, pelo menos, 4 articulações dolorosas e 4 edemaciadas no período basal. Todos os pacientes receberam DMARD(s) não biológicos como terapia de base.

O estudo avaliou pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tinham apresentado resposta clínica inadequada à terapia em vigor, incluindo uma ou mais DMARD(s). Aproximadamente 20% apresentavam história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF. No SC-I, 1262 pacientes foram randomizados 1:1 para receber tocilizumabe SC 162 mg por semana ou tocilizumabe IV 8 mg/kg a cada quatro semanas em combinação com DMARD(s) não biológicos. O desfecho primário foi a diferença na proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24. Os resultados do estudo SC-I são mostrados na Tabela 3¹⁶.

Tabela 1 - Respostas ACR nos estudos controlados com MTX / placebo (porcentagem de pacientes)^{1, 2, 3, 4, 5, 10}

Porcentagem de resposta	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARDs		Estudo V Resposta inadequada a anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg +	Placebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo +

	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	DMARD N = 803	N = 413	N = 170	MTX N = 158
ACR 20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
Semana 52			56%***	25%						
ACR 50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
Semana 52			36%***	10%						
ACR 70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
Semana 52			20%***	4%						
MCR ⁺ na semana 52			7%	1%						

TCZ = tocilizumabe.

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

MCR⁺ = maior resposta clínica, definida como manutenção de resposta ACR 70, para 24 semanas consecutivas ou mais.

Em todos os estudos, os pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram porcentagens estatisticamente superiores nas respostas ACR 20, 50 e 70 aos 6 meses, em comparação ao grupo de controle.^{1, 2, 3, 4, 5} O efeito do tratamento foi semelhante nos pacientes, independentemente do *status* do fator reumatoide, da idade, do sexo, da raça, do número de tratamentos prévios ou do *status* da doença dos pacientes.⁶ O início de ação, evidenciado pela resposta ACR, foi rápido (já na semana 2), e a magnitude de resposta continuou a melhorar com a continuidade do tratamento.⁷ Respostas duradouras contínuas foram observadas por mais de três anos nos estudos abertos de extensão em andamento dos Estudos I – V.^{8, 11} Em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe, foram observadas melhoras significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR (número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global pelo paciente e pelo médico, escores do índice de incapacitação física (HAQ), avaliação de dor e PCR, em comparação com pacientes do grupo placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷ Pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram maior redução, estatisticamente significativa, no escore de atividade de doença (DAS 28) que pacientes tratados com placebo + DMARD. Resposta EULAR moderada a boa foi atingida por um número significativamente maior de pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com pacientes tratados com placebo + DMARD (Tabela 2),^{1, 2, 3, 4, 5}, e o tempo mediano para atingir resposta EULAR moderada / boa foi de 15 dias.

Tabela 2 - Comparação das respostas DAS e EULAR na semana 24 entre os estudos^{1, 2, 3, 4, 5}

	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti- TNF	
	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg +MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMAR D N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
Mudança no DAS 28 [média (média ajustada (EP))]										
Semana 24	-3,31 (0,12)	-2,05 (0,12)	-3,11 (0,09)***	-1,45 (0,11)	-3,43 (0,12)** *	-1,55 (0,15)	-3,17 (0,07)***	-1,16 (0,09)	-3,16 (0,14) ***	-0,95 (0,22)

Resposta DAS < 2,6 (%)										
Semana 24	33,6%	12,1%	≠33,3%***	3,8%	27,5%**	0,8%	30,2%***	3,4%	30,1%***	1,6%
Resposta EULAR (%)										
Nenhuma	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Boa†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = tocilizumabe.

† Valor de p comparado entre todas as categorias EULAR.

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

‡ No estudo II, 47% dos pacientes obtiveram DAS 28 < 2,6 na semana 52, em comparação com 33% dos pacientes na semana 24.¹⁰

Tabela 3- Resposta Clínica na Semana 24 no Estudo Subcutâneo (Percentual de Pacientes)^{14,16}

	SC-Ia	
	TCZ SC 162 mg por semana + DMARD(s) N = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD(s) N = 537
ACR20		
Semana 24	69,4%	73,4%
Diferença ponderada (IC 95%)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50		
Semana 24	47,0%	48,6%
Diferença ponderada (IC 95%)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70		
Semana 24	24,0%	27,9%
Diferença ponderada (IC 95%)	-3,8 (-9,0, 1,3)	
Alteração em DAS28 [média ajustada]		
Semana 24	3,5	3,5
Diferença média ajustada (IC 95%)	0 (-0,2, 0,1)	
DAS28 < 2,6		
Semana 24	38,4%	36,9%
Diferença ponderada (IC 95%)	0,9 (-5,0, 6,8)	
Resposta EULAR (%)		
Nenhuma	3,3%	4,8%
Moderada	41,7%	42,7%
Boa	55,0%	52,4%

TCZ = tocilizumabe

a = população de acordo com o Protocolo

Resposta clínica maior

Após dois anos de tratamento com tocilizumabe/MTX, 14% dos pacientes alcançaram uma resposta clínica maior (manutenção do ACR 70 por 24 semanas ou mais).¹¹

Resposta radiográfica - Actemra® IV

No estudo II¹⁰, em pacientes com resposta inadequada ao MTX, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como mudanças no escore de Sharp modificado e seus componentes e nos escores de erosão e de estreitamento do espaço articular. Foi demonstrada inibição do dano articular,

com progressão radiográfica significativamente menor nos pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com os controles (Tabela 4).

Na fase aberta do Estudo II¹¹ (LITHE), a inibição da progressão do dano estrutural em pacientes tratados com tocilizumabe/MTX foi mantida no segundo ano de tratamento.

Tabela 4 - Alterações radiográficas médias nas semanas 52 e 104 do estudo II^{10, 11}

	PBO + MTX (+ opção de TCZ a partir da semana 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
Mudanças na semana 52 <i>versus</i> o basal		
N	294	353
Escore total de Sharp-Genant	1,17	0,25
Escore de erosão	0,76	0,15
Escore JSN	0,41	0,10
Mudança na semana 104 <i>versus</i> semana 52		
n	294	353
Escore total de Sharp-Genant	0,79	0,12
Escore de erosão	0,48	0,07
Escore JSN	0,31	0,05

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumabe

JSN - Estreitamento do espaço articular (*Joint space narrowing*)

Todos os dados apresentados foram agrupados para leitura e consistem na avaliação das leituras no período basal, semana 24, semana 52, semana 80, semana 104 e na retirada prematura ou quando do recebimento de terapia de resgate até a visita da semana 104.

Após um ano de tratamento com tocilizumabe / MTX, 83% dos pacientes não tiveram progressão dos danos estruturais, definido por uma mudança no escore de TSS de zero ou menos, em comparação com 67% dos pacientes tratados com placebo / MTX. Esse resultado permaneceu consistente após dois anos de tratamento (83%). Noventa e três por cento (93%) dos pacientes não tiveram nenhuma progressão entre as semanas 52 e 104.¹¹

Resposta radiográfica - Actemra[®] SC

A resposta radiográfica ao tocilizumabe administrado via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico em pacientes com AR ativa. Este estudo (SC-II) avaliou pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tinham apresentado resposta clínica inadequada à sua terapia atual, incluindo uma ou mais DMARD(s) sendo que aproximadamente 20% tiveram história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF. Os pacientes precisavam ter mais de 18 anos de idade, artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com critérios ACR e apresentar, pelo menos, 8 articulações dolorosas e 6 edemaciadas no período basal. No SC-II, 656 pacientes foram randomizados 2:1 para tocilizumabe SC 162 mg em semanas alternadas ou placebo em combinação com DMARD(s) não biológicos.

No estudo SC-II, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração relativa ao valor basal no escore *Sharp* total médio modificado por *van der Heijde* (mTSS). Na semana 24, foi demonstrada inibição do dano estrutural com progressão radiográfica significativamente menor em pacientes recebendo tocilizumabe SC do que nos que receberam placebo (mTSS de 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)¹⁷. Esses resultados são compatíveis com os observados em pacientes tratados com tocilizumabe intravenoso.

Qualidade de vida – Actemra[®] IV

Melhoras clinicamente significativas nos índices de incapacitação física (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), fadiga (FACIT-Fadiga, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) e nos domínios de saúde física (PCS, *Physical Component Summary*) e mental (MCS, *Mental Component Summary*) do SF-36 (Formulário Breve 36) foram observadas em pacientes tratados

com 8 mg/kg de tocilizumabe (monoterapia ou combinação com DMARDs), em comparação com pacientes tratados com MTX / DMARDs (Tabela 5).

Na semana 24, a proporção de pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe com melhora clinicamente relevante no HAQ-DI (definida como redução no escore total individual maior de 0,25) foi significativamente maior que nos pacientes tratados com placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷

Durante o período aberto do Estudo II, a melhora da função física manteve-se por até dois anos.¹¹

Tabela 5 – Comparação das respostas SF-36, HAQ e FACIT-Fadiga na semana 24^{1, 2, 3, 4, 5}

Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti- TNF	
TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	Placebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
Alteração no PCS [média (média ajustada (EP))]									
10,2 (0,7)	8,4 (0,7)	8,1 (0,6)**	5,6 (0,7)	9,5 (0,8)***	5,0 (1,0)	8,9 (0,4)***	4,1 (0,6)	8,0 (0,9)**	2,2 (1,3)
Alteração no MCS [média (média ajustada (EP))]									
6,7 (0,9)	5,0 (0,9)	4,2 (0,8)	2,8 (0,9)	7,3 (1,1)**	2,7 (1,3)	5,3 (0,6)**	2,3 (0,7)	4,1 (1,3)	4,1 (1,9)
Alteração no HAQ-DI [média (média ajustada (EP))]									
-0,70 (0,05)	-0,52 (0,05)	-0,5 (0,04)**	-0,3 (0,04)	-0,55 (0,06)**	-0,34 (0,07)	-0,47 (0,03)***	-0,2 (0,03)	-0,39 (0,05)***	-0,05 (0,07)
Alteração no FACIT-Fadiga [média (média ajustada (EP))]									
9,3 (0,8)	7,0 (0,8)	6,4 (0,7)	5,4 (0,8)	8,6 (0,9)***	4,0 (1,0)	8,0 (0,5)***	3,6 (0,7)	8,8 (1,0)*	4,2 (1,6)

TCZ = tocilizumabe

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

No estudo II¹⁰, as alterações no PCS, MCS e FACIT-Fadiga na semana 52 foram 10,1***, 5,4 e 8,4**, respectivamente, no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX, em comparação com 5,6; 3,8 e 5,5, respectivamente, no grupo de placebo + MTX.

Na semana 52, a alteração média no HAQ-DI foi de -0,58 no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX comparado com -0,39 no grupo placebo + MTX. A alteração média do HAQ-DI manteve-se na semana 104 no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX (-0,61).¹¹

Qualidade de vida - Actemra[®] SC

No estudo SC-I, a redução média no HAQ-DI em relação ao valor basal até a semana 24 foi de 0,6 para tocilizumabe SC 162 mg por semana e tocilizumabe IV 8 mg/kg a cada 4 semanas. A proporção de pacientes que atingiram uma melhora clinicamente relevante no HAQ-DI na semana 24 (alteração relativa ao valor basal \geq 0,3 unidades) foi comparável no grupo tocilizumabe SC semanalmente (65,2%) em relação ao grupo tocilizumabe IV 8 mg/kg (67,4%), com diferença ponderada nas proporções de -2,3% (IC 95% -8,1, 3,4). O SF-36 foi dividido em componentes mentais e físicos. Os escores do componente mental foram semelhantes entre os grupos, com uma alteração média em relação ao valor basal na semana 24 de 6,22 para o grupo SC e 6,54 para o grupo IV. Os escores do componente físico foram também semelhantes entre os grupos, com alteração média relativa ao valor basal na semana 24 de 9,49 para o grupo SC e 9,65 para o grupo IV.^{14,16}

Avaliações laboratoriais

O tratamento com 8 mg/kg de tocilizumabe associado a DMARD / MTX ou em monoterapia resultou em melhora estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina, em comparação com placebo + MTX /

DMARD ($p < 0,0001$) na semana 24. A melhora máxima foi observada em pacientes com anemia crônica associada à AR; os níveis médios de hemoglobina aumentaram na semana 2 e permaneceram dentro do intervalo de normalidade até a semana 24.

Observou-se redução acentuada e rápida nos níveis médios dos reagentes de fase aguda PCR, VHS e amiloide A sérico após administração de tocilizumabe.⁷ O tratamento com tocilizumabe associou-se à redução do número de plaquetas, que permaneceu dentro do intervalo de normalidade, coerente com o efeito nos reagentes de fase aguda.⁹

O tratamento continuado resulta no mínimo em eficácia sustentada e, em alguns pacientes, pode promover benefícios adicionais.

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

O estudo WA19924 avaliou 326 pacientes com AR, intolerantes ao MTX ou para os quais a continuação do tratamento com MTX foi considerada inadequada. Os pacientes no braço tocilizumabe receberam uma infusão intravenosa (IV) de tocilizumabe (8 mg / kg) a cada quatro semanas e uma injeção subcutânea de placebo (SC) a cada duas semanas. Os pacientes no braço adalimumabe receberam uma injeção de adalimumabe SC (40 mg) a cada duas semanas, além de uma infusão de placebo IV a cada quatro semanas.¹⁴

Um efeito estatisticamente superior no tratamento foi observado a favor de tocilizumabe em relação à adalimumabe no controle da atividade da doença do basal até a semana 24 para o *endpoint* primário de alteração do DAS 28 e para todos os *endpoints* secundários (Tabela 6).¹⁴

Tabela 6 - Resultados de eficácia para o Estudo WA 19924

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + placebo (SC) N = 163	Valor-p ^(a)
Endpoint primário - Variação média do basal na semana 24			
DAS 28 (média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (95% CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
Endpoints secundários - Porcentagem de respondedores na semana 24^(b)			
DAS 28 < 2,6, n (%)	18 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS 28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR 20 resposta, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 resposta, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 resposta, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Valor de p é ajustado para duração e região da AR para todos os *endpoints* e adicionalmente para o valor basal de todos os *endpoints* contínuos.

^b Imputação de não respondedores utilizada para dados faltantes. Multiplicidade controlada que utiliza Procedimento *Bonferroni-Holm*.

Artrite idiopática juvenil poliarticular – Actemra® IV

A eficácia de tocilizumabe foi avaliada em um estudo de três partes, que incluiu um estudo de extensão aberto, em crianças de 2 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) ativa que tinham uma resposta inadequada ou eram intolerantes ao metotrexato. A Parte I consistiu de um período de 16 semanas de tratamento com tocilizumabe (n = 188) seguido pela Parte II do estudo, um intervalo de segurança de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (ITT, n = 163), que foi seguida pela Parte III, de 64 semanas, correspondente ao período aberto de estudo. Os pacientes elegíveis com ≥ 30 kg (n = 119) receberam tocilizumabe 8 mg / kg a cada 4 semanas, totalizando 4 doses. Os pacientes abaixo de 30 kg foram randomizados 1:1 para receberem tocilizumabe 8 mg / kg (n = 34) ou 10 mg / kg (n = 35) IV a cada 4 semanas, totalizando 4 doses. Os pacientes que completaram a Parte I do estudo e alcançaram, pelo menos, uma resposta ACR-Pedi 30 na semana 16, em comparação com o valor basal, entraram no intervalo de segurança duplo-cego do estudo (Parte II). Nessa parte do estudo, os pacientes foram randomizados para tocilizumabe (mesma dose recebida na Parte I) ou placebo em uma proporção de 1:1, estratificados por utilização concorrente de metotrexato e utilização de corticosteroides simultâneos. Cada paciente continuou na Parte II do estudo até a semana 40 ou até que o paciente preenchesse um critério de agudização pelo ACR-Pedi 30 (em relação à semana 16) e qualificado para saída.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR-Pedi 30 na semana 40 relativo a semana 16. Quarenta e oito por cento (48,1%, 39/81) dos pacientes tratados com placebo, em comparação a

25,6% (21/82) dos pacientes tratados com TCZ, apresentaram um *flare*. Essas proporções foram estatisticamente e significativamente diferentes ($p = 0,0024$).

Na conclusão da Parte I, as respostas ACR-Pedi 30/50/70/90 foram de 89,4%, 83,0%, 62,2% e 26,1%, respectivamente. Durante a fase de retirada (Parte II), a porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR-Pedi 30, 50 e 70 na semana 40, em relação ao basal, é mostrada na tabela abaixo.¹²

Tabela 7 – Taxas de resposta de ACR-Pedi na semana 40 relativo ao período basal (percentual de pacientes)

Taxa de resposta	TCZ N = 82	Placebo N = 81
ACR-Pedi 30	74,4%†	54,3%†
ACR-Pedi 50	73,2%†	51,9%†
ACR-Pedi 70	64,6%†	42,0%†

† $p < 0,01$, tocilizumabe *versus* placebo

A exposição de tocilizumabe foi comparável entre a dose de 10 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) e a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando ≥ 30 kg). A exposição de tocilizumabe para a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) foi geralmente menor. Entre os pacientes que pesavam < 30 kg no basal, os que receberam a dose de 10 mg/kg tiveram tendência de respostas de eficácia melhor que aqueles que receberam a dose de 8 mg/kg. Em pacientes pesando < 30 kg no basal, os que receberam a dose de 10 mg/kg não tiveram taxa maior de reações adversas, quando comparados aos pacientes que receberam a dose de 8 mg/kg. As taxas gerais de reações adversas foram comparáveis entre a dose de 10 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) e a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando ≥ 30 kg).

Artrite idiopática juvenil sistêmica – Actemra® IV

A eficácia de tocilizumabe intravenoso no tratamento de AIJS ativa foi avaliada em um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de grupo paralelo e dois braços.¹² Pacientes (tratados com ou sem MTX) foram randomizados (TCZ: placebo = 2:1) para um de dois grupos de tratamento: 75 pacientes receberam infusões de tocilizumabe a cada duas semanas, tanto de 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg ou 12 mg/kg para pacientes abaixo de 30 kg, e 37 pacientes receberam infusões de placebo a cada duas semanas. Redução de corticosteroides pode ocorrer a partir de seis semanas para pacientes que atingiram uma resposta ACR-AIJ 70. Após 12 semanas ou no momento do resgate, por causa do agravamento da doença, os pacientes foram tratados, na fase de extensão aberta, na dosagem adequada ao peso.

O *endpoint* primário foi a proporção de pacientes com, pelo menos, 30% de melhora nos critérios da medida ACR para AIJ (ACR-AIJ 30) na semana 12 e ausência de febre (sem registro de temperatura $\geq 37,5$ °C nos sete dias precedentes). Oitenta e cinco por cento (64/75) dos pacientes tratados com TCZ e 24,3% (9/37) dos pacientes tratados com placebo alcançaram esse *endpoint*. Essas proporções são altas e significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

A porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR-AIJ 30, 50, 70 e 90 é mostrada na tabela a seguir. Respostas são mantidas na extensão aberta.¹³

Tabela 8 – Taxas de resposta de ACR-AIJ na semana 12 (porcentagem de pacientes)

Taxa de resposta	TCZ N = 75	Placebo N = 37
ACR – AIJ 30	90,7%*	24,3%
ACR – AIJ 50	85,3%*	10,8%
ACR – AIJ 70	70,7%*	8,1%
ACR – AIJ 90	37,3%*	5,4%

$p < 0,0001$, tocilizumabe *versus* placebo

Características sistêmicas

Naqueles pacientes tratados com tocilizumabe, 85% que tinham febre devida à AIJS na linha de base não apresentaram febre (sem registro de temperatura $\geq 37,5$ °C nos 14 dias precedentes) na semana 12 *versus* somente 21% dos pacientes placebo ($p < 0,0001$) e 64% de pacientes tratados com tocilizumabe com *rash* característico da AIJS na linha de base não apresentaram *rash* na semana 12 *versus* 11% dos pacientes placebo ($p = 0,0008$).

Houve redução estatisticamente significativa da dor em pacientes tratados com tocilizumabe na semana 12, em comparação com pacientes do grupo que utilizava placebo. A mudança média ajustada na escala visual analógica (EVA) de dor após a semana 12 do tratamento com tocilizumabe foi uma redução de 41 pontos em uma escala de 0 – 100, comparada à redução de 1 para pacientes do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$).

As respostas para características sistêmicas estão mantidas na extensão aberta em andamento.

Redução de corticosteroide

Dos 31 pacientes do grupo placebo e 70 do grupo tocilizumabe que receberam corticosteroides orais na linha de base, oito pacientes do grupo placebo e 48 do grupo tocilizumabe atingiram resposta ACR – AIJ 70 na semana 6 ou 8, permitindo redução da dose de corticosteroide. Dezesete (24%) dos pacientes que receberam tocilizumabe *versus* 1 (3%) dos pacientes do grupo placebo foram capazes de reduzir a dose de corticosteroide em, pelo menos, 20%, sem apresentar agudização da doença ou ocorrência de sintomas sistêmicos na semana 12 ($p = 0,028$). Reduções nos corticosteroides continuaram, com 44 dos pacientes livres de corticosteroides orais, na semana 44, mantendo as respostas ACR.¹³

Qualidade de vida

Na semana 12, a proporção de pacientes tratados com tocilizumabe que mostraram melhora clínica minimamente significativa no CHAQ-DI (definido como diminuição da pontuação total $\geq 0,13$) foi significativamente maior que em pacientes que receberam placebo, 77% *versus* 19% ($p < 0,0001$). As respostas foram mantidas na extensão aberta em andamento.¹³

Parâmetros laboratoriais

Cinquenta dos 75 (67%) dos pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram hemoglobina abaixo do LLN na linha de base. Quarenta (80%) desses pacientes com hemoglobina reduzida tiveram aumento em suas hemoglobinas para intervalos normais na semana 12, em comparação com somente 2 de 29 (7%) dos pacientes placebo com hemoglobina abaixo do LLN na linha de base ($p < 0,0001$). Quarenta e quatro (88%) dos pacientes tratados com tocilizumabe que tinham níveis reduzidos de hemoglobina na linha de base apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina ≥ 10 g/L na semana 6 *versus* 1 (3%) paciente do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$).

A proporção de pacientes tratados com tocilizumabe que apresentavam trombocitose na linha de base e que tiveram uma contagem de plaquetas normal na semana 12 foi significativamente maior em relação aos pacientes do grupo que utilizava placebo, 90% *versus* 4%, ($p < 0,0001$).

Observou-se redução acentuada e rápida nos níveis médios dos reagentes de fase aguda PCR, VHS e amiloide A sérico após administração de tocilizumabe.¹²

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – WA17824. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab monotherapy, versus methotrexate (MTX) monotherapy, in patients with active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1027142 / October 2007.
2. Clinical Study Report – WA17823. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate (MTX), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA). Research Report No. 1026620 / October 2007.
3. Clinical Study Report – WA17822. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1025102 / May 2007.
4. Clinical Study Report – WA18063. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in

- patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy. Research Report No. 1025373 / October 2007.
5. Clinical Study Report – WA18062. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy. Research Report No. 1025583 / October 2007.
 6. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.3, Effect of Extrinsic Factors on the Pharmacokinetics of Tocilizumab.
 7. Actemra® PRA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.2, Comparison of Efficacy Results of all Studies.
 8. Clinical Study Report – 1025589. Protocols WA18695 and WA18696: Long-Term Extension Study of Safety During Treatment with Tocilizumab (MRA) in Patients Completing Treatment in MRA Core Studies (Interim analysis, data cut April 20, 2007). Research Report No. 1025589 / November 2007
 9. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Section 3.0, Clinical Laboratory Evaluations.
 10. Clinical study report – WA17823: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Clinical Study Report for data up to 52 weeks. Roche Report 1029115.
 11. Clinical Study Report – WA17823 2-year data: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report Number 1032160.
 12. Clinical Study Report – WA18221: A 12-week randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2-arm study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA); with a 92-week single arm open-label extension to examine the long term use of tocilizumab, followed by a 3 year open label continuation of the study to examine the long term use of tocilizumab. Report No 1035146. June 2010. (CDS Vs 5.0).
 13. Actemra sJIA Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. September 2010. (CDS Vs 5.0).
 14. Clinical Study Report - WA19924 - A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis - Report No 1048572 - July 2012. (CDS Vs 8.0).
 15. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Report No 1045083 – May 2012. (CDS Vs 7.0).
 16. Actemra Subcutaneous Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. December 2012. (CDS Vs 9.0)
 17. Clinical Study Report – WA19924 - A multi-center, randomized, blinded, parallel group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis – Report No 1048572 – July 2012. (CDS Vs 8.0).
 18. Clinical Study Report - WA19924 - A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis - Report No 1048572 - July 2012. (CDS Vs 8.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG₁. Tocilizumabe liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mL-6R. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, multifuncional, produzida por diversos tipos celulares envolvidos na função parácrina local, bem como na regulação de processos fisiológicos e patológicos sistêmicos, tais como a indução de secreção de imunoglobulinas, a ativação de células T, a indução de proteínas hepáticas

de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. A IL-6 está relacionada à patogênese de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias, osteoporose e neoplasias. Existe a possibilidade de tocilizumabe afetar as defesas do hospedeiro contra infecções e malignidade. O papel da inibição do receptor de IL-6 no desenvolvimento de malignidade é desconhecido.

Propriedades farmacodinâmicas

Em estudos clínicos com tocilizumabe, foram observadas reduções rápidas na concentração sérica de proteína C reativa (PCR), amiloide A sérico e na velocidade de hemossedimentação (VHS). Foram observadas elevações nos níveis de hemoglobina, por meio dos efeitos de tocilizumabe na produção de hepcidina estimulada pela IL-6, aumentando, assim, a disponibilidade de ferro.

Em indivíduos saudáveis que receberam tocilizumabe em doses de 2 a 28 mg/kg, a contagem absoluta de neutrófilos atingiu seu nível mais baixo de três a cinco dias após a administração. Posteriormente, a contagem de neutrófilos retornou para o seu nível basal de forma dose dependente. Pacientes com artrite reumatoide mostraram um padrão semelhante na contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do tocilizumabe se caracteriza por eliminação não-linear, que é uma combinação de eliminação linear e eliminação de *Michaelis-Menten*. A parte não-linear da eliminação de tocilizumabe leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumabe não se alteram com o tempo. Devido à dependência do *clearance* total em relação às concentrações séricas do tocilizumabe, a meia-vida do tocilizumabe também depende da concentração e varia com o nível de concentração sérica. Análises de farmacocinética populacional em qualquer população de pacientes testados até agora indicam que não há relação entre o *clearance* aparente e a presença de anticorpos antidroga..

Artrite Reumatoide

A farmacocinética em indivíduos saudáveis e pacientes com AR sugere que a PK é semelhante entre as duas populações.

A tabela a seguir mostra parâmetros de PK secundários previstos por modelo de cada um dos quatro esquemas de administração aprovados. O modelo de PK populacional (popPK) foi desenvolvido a partir da análise de um conjunto de dados composto de um banco de dados IV de 1793 pacientes dos estudos WA17822, WA17824, WA18062 e WA18063 e do conjunto de dados IV e SC de 1759 pacientes dos estudos WA22762 e NA25220. $C_{\text{média}}$ está incluída na tabela porque para os esquemas de administração com diferentes intervalos entre as doses a concentração média no período de administração caracteriza melhor a exposição comparativa do que AUC_{τ} .

Tabela 9 - Média ± DP dos parâmetros PK em estado de equilíbrio após doses IV e SC em AR

Parâmetro PK TCZ	IV		SC	
	4 mg/kg Q4W	8 mg/kg Q4W	162 mg Q2W	162 mg QW
C_{max} (mcg/mL)	83.8 ± 23.1	182 ± 50.4	13.2 ± 8.8	49.8 ± 21.0
C_{vale} (mcg/mL)	0.5 ± 1.5	15.9 ± 13.1	5.7 ± 6.8	43.0 ± 19.8
$C_{\text{média}}$ (mcg/mL)	17.8 ± 6.1	56.6 ± 19.3	10.2 ± 8.0	47.4 ± 20.5
Acúmulo C_{max}	1.01	1.09	2.12	5.27
Acúmulo C_{vale}	2.62	2.47	6.02	6.30
Acúmulo $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ} *	1.09	1.32	2.67	6.32

* τ = 4 semanas para esquemas IV, 2 semanas ou 1 semana para os dois esquemas SC, respectivamente

Em concentrações séricas elevadas, quando o *clearance* total de tocilizumabe é dominado pelo *clearance* linear, foi derivada uma meia-vida terminal de aproximadamente 21,5 dias a partir das estimativas de parâmetro populacional.

Embora depois da administração IV a concentração máxima (C_{max}) aumente proporcionalmente à dose entre doses de 4 e 8 mg/kg IV a cada 4 semanas, um aumento maior do que o proporcional à dose foi observado na concentração média ($C_{média}$) e na concentração de vale (C_{vale}). Em estado de equilíbrio dinâmico, $C_{média}$ e C_{vale} foram 3,2 e 32 vezes maiores com 8 mg/kg em comparação com 4 mg/kg, respectivamente [74,88]. Exposições depois do esquema com 162 mg SC 1x/sem foram maiores em 4,6 ($C_{média}$) a 7,5 vezes (C_{vale}) em comparação com o esquema de 162 mg SC 2/2 sem.

As taxas de acúmulo para AUC e C_{max} depois de múltiplas doses de 4 e 8 mg/kg 4/4 sem são baixas, enquanto que as taxas de acúmulo são maiores para C_{vale} (2,62 e 2,47). As taxas de acúmulo depois de múltiplas doses do esquema SC foram mais elevadas do que depois do esquema IV com as maiores taxas para C_{vale} (6,02 e 6,30). O maior acúmulo para C_{vale} era esperado com base na contribuição do *clearance* não-linear em concentrações mais baixas.

Para C_{max} , mais de 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª infusão IV e depois da 12ª SC e a 5ª injeção SC nos esquemas 1x/sem e 2/2 sem, respectivamente. Para AUC_r e $C_{média}$, 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª e 3ª infusões para os esquemas de 4 mg/kg e 8 mg/kg IV, respectivamente e depois 6ª e 12ª injeções para os esquemas de 162 mg 2/2 sem e 1x/sem, respectivamente. Para C_{vale} , aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 4ª infusão IV, a 6ª e 12ª injeções para os respectivos esquemas SC.

A análise de PK populacional identificou o peso corporal como uma covariável significativa com impacto sobre a farmacocinética do tocilizumabe. Quando recebem a medicação IV em dose calculada em mg/kg, está previsto que os indivíduos com peso corpóreo acima de 100 kg apresentam exposições médias em estado de equilíbrio mais elevadas do que os valores médios para a população de pacientes. Portanto, doses de tocilizumabe acima de 800 mg por infusão não são recomendadas para pacientes com 100 kg ou mais (veja a seção 2.2 Dose e Administração). Devido à dose constante empregada para administração SC de tocilizumabe, não são necessárias modificações por esta via de administração.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A farmacocinética de tocilizumabe foi determinada por intermédio de análise farmacocinética populacional de um banco de dados composto de 188 pacientes com AIJP.

Os seguintes parâmetros são válidos para uma dose de 8 mg / kg de tocilizumabe (pacientes com um peso corporal ≥ 30 kg) administrada a cada quatro semanas. A $ASC_{4 \text{ semanas}}$ média prevista ($\pm DP$), $C_{\text{máx}}$ e C_{min} de tocilizumabe foram $29.500 \pm 8.660 \mu\text{g.h/mL}$, $182 \pm 37 \mu\text{g /mL}$ e $7,49 \pm 8,2 \mu\text{g /mL}$, respectivamente.

Os seguintes parâmetros são válidos para uma dose de 10 mg / kg de tocilizumabe (pacientes com um peso corporal < 30 kg) administrada a cada quatro semanas. A $ASC_{4 \text{ semanas}}$ média prevista ($\pm DP$), $C_{\text{máx}}$ e C_{min} de tocilizumabe foram $23.200 \pm 6.100 \mu\text{g.h/mL}$, $175 \pm 32 \mu\text{g /mL}$ e $2,35 \pm 3,59 \mu\text{g /mL}$, respectivamente.

As taxas de acúmulo foram 1,05 e 1,16 para a $ASC_{4 \text{ semanas}}$, e 1,43 e 2,22 para C_{min} para as doses de 10 mg / kg (peso corpóreo abaixo de 30 kg) e 8 mg / kg (peso corpóreo ≥ 30 kg), respectivamente. Não foi observado acúmulo para $C_{\text{máx}}$.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

A farmacocinética de tocilizumabe foi determinada por intermédio de análise farmacocinética populacional de um banco de dados composto de 75 pacientes com AIJS tratados com 8 mg/kg (pacientes com peso ≥ 30 kg) ou 12 mg/kg (pacientes com peso abaixo de 30 kg), administrados a cada duas semanas. A $ASC_{2 \text{ semanas}}$ média prevista ($\pm DP$), C_{min} e $C_{\text{máx}}$ de tocilizumabe foram $32.200 \pm 9.960 \mu\text{g.hr/mL}$, $245 \pm 57,2 \mu\text{g/mL}$ e $57,5 \pm 23,3 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. As taxas cumulativas de C_{min} (semana 12/ semana 2) foi de $3,2 \pm 1,3$. O C_{min} de tocilizumabe foi estabilizado após a semana 12. Os parâmetros de exposição médios previstos de tocilizumabe foram semelhantes entre os dois grupos de peso corporal.

Absorção

Depois da administração SC em pacientes com AR, a meia-vida de absorção foi em torno de 4 dias. A biodisponibilidade para a formulação SC foi 0,8.

Distribuição

Após administração IV, tocilizumabe é eliminado da circulação em duas fases (eliminação bifásica). Em pacientes com AR, o volume de distribuição central foi de 3,5 litros, e o volume de distribuição periférico foi de 2,9 litros, o que resultou em volume de distribuição de 6,4 litros no estado de equilíbrio.

Em pacientes pediátricos com AIJP, o volume de distribuição central foi de 1,98 L, o volume de distribuição periférico foi de 2,1 L, o que originou um volume de distribuição de 4,08 L no estado de equilíbrio.

Em pacientes pediátricos com AIJS, o volume de distribuição central foi de 0,94 L, o volume de distribuição periférico foi de 1,60 L, resultando em um volume de distribuição de 2,54 L no estado de equilíbrio.

Eliminação

A depuração total de tocilizumabe depende de sua concentração no sangue e resulta da soma das depurações lineares e não lineares. A depuração linear estimada pela análise farmacocinética populacional foi de 12,5 mL/h em pacientes com AR, 5,8 mL/h em pacientes pediátricos com AIJP e 7,1 mL/h em pacientes pediátricos com AIJS. A depuração não linear, dependente da concentração, desempenha um papel importante quando as concentrações de tocilizumabe são baixas. Quando a via de depuração não linear está saturada, isto é, com concentrações mais altas de tocilizumabe, a depuração é determinada principalmente pela depuração linear. Devido à dependência do *clearance* total em relação às concentrações séricas de tocilizumabe, $t_{1/2}$ de tocilizumabe também é dependente de concentração e pode ser calculada apenas em determinado nível de concentração sérica.

Em pacientes com AR, no estado de equilíbrio, a meia-vida é de até 11 dias para dose de 4 mg/kg e de 13 dias para 8 mg/kg a cada quatro semanas, na administração intravenosa em pacientes com artrite reumatoide. Para administração subcutânea, a meia-vida aparente dependente de concentração é de até 13 dias para 162 mg por semana e 5 dias para 162 mg em semanas alternadas em pacientes com artrite reumatoide em estado de equilíbrio dinâmico. Em concentrações séricas elevadas, quando o *clearance* total de tocilizumabe é dominado pelo *clearance* linear, uma $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 21,5 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em crianças com AIJP, a meia-vida de **Actemra**[®] IV é de até 16 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal ≥ 30 kg ou dose de 10 mg/kg para peso corporal abaixo de 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio.

Em crianças com AIJS, a meia-vida de **Actemra**[®] IV é de até 23 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal \geq 30 kg ou dose de 12 mg/kg para peso corporal de abaixo de 30 kg) na semana 12.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de tocilizumabe.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de tocilizumabe.

Na análise de farmacocinética populacional, a maioria dos pacientes com artrite reumatoide apresentava função renal normal ou insuficiência renal leve. Insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumabe.

O ajuste da dose não é necessário para pacientes com insuficiência renal leve.

Outras populações especiais

A análise da farmacocinética populacional de pacientes adultos com AR demonstrou que sexo e raça não afetam a farmacocinética de tocilizumabe. Não é necessário ajuste de dose nesses fatores demográficos.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com tocilizumabe. Dados pré-clínicos disponíveis mostraram a contribuição da citocina pleiotrópica IL-6 para a progressão maligna e resistência à apoptose de diversos tipos de câncer. Os dados não sugerem risco significativo para início e progressão de câncer durante terapia com tocilizumabe. Além disso, em um estudo de toxicidade crônica conduzido durante seis meses em macacos *Cynomolgus*, não foram observadas lesões proliferativas nem tampouco em camundongos deficientes em IL-6 que apresentam depleção crônica de IL-6.

Mutagenicidade

Estudos padrão de genotoxicidade em células procarióticas e eucarióticas foram todos negativos.

Comprometimento da fertilidade

Dados pré-clínicos não sugerem efeitos de um análogo de tocilizumabe na fertilidade. Não foram observados efeitos em órgãos endócrinos ou do sistema reprodutor em um estudo de toxicidade crônica em macacos *Cynomolgus* nem alteração do desempenho reprodutivo em camundongos machos e fêmeas deficientes em IL-6.

Teratogenicidade

Quando tocilizumabe foi administrado a macacos *Cynomolgus* no início da gestação, não foram observados efeitos deletérios diretos ou indiretos na gestação ou no desenvolvimento embrionário.

Outros

Em um estudo de toxicidade embrionário conduzido em macacos *Cynomolgus*, observou-se discreto aumento no risco de abortamento / óbito embrionário após exposição sistêmica elevada (acima de 100 vezes a exposição em humanos) no grupo que recebeu dose alta de 50 mg/kg/dia, em comparação com os grupos que receberam placebo ou dose baixa. A incidência de aborto ocorreu dentro do histórico previsto para macacos *Cynomolgus* em cativeiro, e casos isolados de aborto / óbito embrionário não demonstraram relação com a dose e duração do tratamento com tocilizumabe. Embora a IL-6 não pareça ser uma citocina fundamental para o crescimento fetal ou para o controle imunológico da interface materno-fetal, a relação entre esse achado e tocilizumabe não pode ser excluída.

Observou-se a transferência de um análogo murino (componente genético) de tocilizumabe no leite de camundongos lactantes.

O tratamento com um análogo murino não resultou em toxicidade em ratos jovens. Em particular, não houve comprometimento do crescimento esquelético, função imunológica e maturação sexual.

O perfil de segurança não-clínico de tocilizumabe no macaco *Cynomolgus* não sugere diferença entre as vias de administração IV e SC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Actemra[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula.

O tratamento com **Actemra**[®] não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

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

- Todas as indicações

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores, incluindo tocilizumabe. Tocilizumabe é um medicamento imunobiológico que atua na modulação do sistema imune por intermédio da inibição da IL-6 (vide item “Mecanismo de ação”).

O tratamento com **Actemra**[®] não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração de **Actemra**[®] deve ser interrompida, se o paciente desenvolver infecção grave, até que seja resolvida. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de tocilizumabe em pacientes com história de infecções recorrentes ou condições subjacentes (por exemplo, diverticulite e diabetes) que possam predispor-los a infecções.

Recomenda-se vigilância para detecção, em tempo hábil, de infecções graves em pacientes sob tratamento com agentes imunossupressores, como o tocilizumabe, para AR moderada a grave, AIJP ou AIJS, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem estar reduzidos em consequência da supressão da reação de fase aguda. Os pacientes (incluindo crianças menores, que podem ser menos capazes de comunicar seus sintomas) e os responsáveis por crianças devem ser orientados a entrar imediatamente em contato com o médico assistente se apresentarem qualquer sintoma sugestivo de infecção, a fim de garantir avaliação rápida e instituição de tratamento apropriado.

Complicações da diverticulite

Foram relatados eventos de perfuração diverticular, como complicação de diverticulite em pacientes tratados com tocilizumabe. **Actemra**[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou diverticulite. Pacientes que apresentam sintomas potencialmente indicativo de complicações de diverticulite, tais como dor abdominal, devem ser avaliados prontamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

Tuberculose

Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de ativação da tuberculose. Portanto, médicos, bem como pacientes com histórico de infecção tuberculosa (história pregressa de tuberculose ou cicatriz radiológica sugestiva de tuberculose curada) devem estar atentos quanto à manifestação de sintomas de tuberculose e solicitar periodicamente que o paciente realize radiografia de tórax.

Conforme recomendado para outras terapias biológicas, todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas

Vacinas vivas e vivas atenuadas **não devem** ser administradas concomitantemente com **Actemra**[®], porque a segurança clínica não foi estabelecida.

Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecção de pessoas que receberam vacinas vivas para pacientes em uso de **Actemra**[®].

Em um estudo aberto randomizado, pacientes adultos com AR tratados com tocilizumabe e MTX foram capazes de apresentar uma resposta efetiva a ambas vacinas antipneumocócica 23-valente (polissacarídea) e vacina antitetânica (toxóide tetânico), a qual foi comparável à resposta observada em pacientes tratados apenas com MTX.

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, se possível, sejam imunizados de acordo com as recomendações atuais antes do início da terapia com tocilizumabe. O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com tocilizumabe deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, inclusive anafilaxias, foram relatadas em associação à tocilizumabe (vide item “Reações adversas”). Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante a infusão de **Actemra**[®]. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.

Na fase de pós-comercialização do **Actemra**[®] intravenoso, eventos de hipersensibilidade grave e anafilaxia ocorreram em pacientes tratados com uma variedade de doses de tocilizumabe, com ou sem terapias concomitantes, pré-medicações e / ou reação de hipersensibilidade prévia. Na fase de pós-comercialização, casos com desfecho fatal foram relatados durante o uso de **Actemra**[®] intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

O tratamento com tocilizumabe, particularmente quando administrado concomitantemente com metotrexato, pode se associar a elevações de transaminases hepáticas. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o tratamento de pacientes com doença hepática ativa ou insuficiência hepática, uma vez que a segurança de tocilizumabe não foi adequadamente estudada nesses pacientes.

Reativação viral

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

Distúrbios desmielinizantes

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

Risco cardiovascular

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

- Artrite idiopática juvenil sistêmica

Síndrome de ativação macrofágica (SAM)

A SAM é uma doença grave, com risco de morte, que pode se desenvolver em pacientes com AIJS. Em ensaios clínicos, tocilizumabe não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM ativo.

Exames laboratoriais

Neutropenia

O tratamento com tocilizumabe associa-se à maior incidência de neutropenia.

No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao tratamento e infecções sérias nos estudos clínicos.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia [(número absoluto de neutrófilos inferior a 2.000/mm³ (2 x 10⁹/L))]. O tratamento não é recomendado a pacientes com número absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm³ (0,5 x 10⁹/L).

Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos).

Na AR, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de glóbulos brancos, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Na AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Trombocitopenia

O tratamento com tocilizumabe associou-se à redução do número de plaquetas. No entanto, não se observou associação entre redução do número de plaquetas relacionada ao tratamento e casos graves de sangramento nos estudos clínicos.

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número de plaquetas inferior a 100.000/mm³ (100 x 10³/μL). O tratamento não é recomendado a pacientes com número de plaquetas inferior a 50.000/mm³ (50 x 10³/μL).

Na AR, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de plaquetas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Na AIJP e AIJS, as plaquetas devem ser monitoradas no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Elevação das transaminases hepáticas

Nos estudos clínicos, observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento de tocilizumabe, sem progressão para danos hepáticos. Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos com potencial hepatotóxico (como o metotrexato) foram administrados concomitantemente com tocilizumabe.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com elevação das transaminases ALT ou AST acima de 1,5 x o limite superior da normalidade (LSN) (TGP ou TGO > 1,5 x LSN). O tratamento não é recomendado a pacientes com ALT ou AST acima de 5 x LSN.

Na AR, ALT e AST devem ser monitoradas quatro a oito semanas após o início de tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base nas transaminases hepáticas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Na AIJP e AIJS, ALT e AST devem ser monitoradas no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Parâmetros lipídicos

Foram observadas elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol total, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade (LDL).

Em pacientes tratados com tocilizumabe, os níveis de lipídios devem ser monitorados de quatro a oito semanas após o início do tratamento com tocilizumabe. Os pacientes devem ser tratados de acordo com os protocolos clínicos locais para o tratamento de hiperlipidemia.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

Não existem dados adequados sobre o uso de tocilizumabe em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese, mas demonstrou número maior de abortamentos espontâneos / óbitos embriofetais com doses elevadas (vide item “Características farmacológicas”). A relevância desses dados para humanos é desconhecida. **Actemra**[®] não deve ser usado na gravidez, a menos que clinicamente indicado e apenas se os potenciais benefícios clínicos advindos de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.

Não se sabe se tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora imunoglobulinas endógenas do isotipo IgG sejam secretadas no leite humano, é improvável que ocorra absorção sistêmica de tocilizumabe pelo lactente, por causa da rápida degradação proteolítica de tais proteínas no sistema digestivo. A decisão em se manter / interromper o aleitamento materno ou em se manter / interromper a terapia com **Actemra**[®] deve levar em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Advertências para populações especiais

Pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, crianças e idosos: vide itens “Posologia e Modo de usar – Instruções especiais de administração” e “Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Abuso e dependência

Não foram realizados estudos sobre os efeitos potenciais de tocilizumabe em provocar dependência. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que o tratamento com tocilizumabe resulte em dependência.

Até o momento, não há informações de que tocilizumabe possa causar *doping*.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Análises farmacocinéticas populacionais não detectaram efeito do metotrexato, de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides na depuração de tocilizumabe em pacientes com AR.

Administração concomitante de dose única de 10 mg/kg de tocilizumabe com 10 – 25 mg de metotrexato, uma vez por semana, não apresentou efeito significativo na exposição ao metotrexato.

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

A expressão das enzimas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como IL-6, que estimulam a inflamação crônica. Portanto, a expressão de enzimas CYP450 pode ser revertida ao se iniciar terapia com inibidores potentes de citocinas, como tocilizumabe.

Estudos *in vitro* com cultura de hepatócitos humanos demonstraram que IL-6 causou redução na expressão enzimática dos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumabe normaliza a expressão dessas enzimas.

O efeito de tocilizumabe nas enzimas CYP (exceto CYP2C19 e CYP2D6) é clinicamente relevante para substratos do CYP450, com janela terapêutica estreita e / ou para os quais a dose deve ser ajustada individualmente.

Em um estudo com pacientes com artrite reumatoide, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) diminuíram em 57% uma semana após a administração de dose única de tocilizumabe, níveis semelhantes ou discretamente maiores que os observados em indivíduos saudáveis.

Ao introduzir ou interromper o tratamento com tocilizumabe, em pacientes tratados com medicamentos cujas doses devam ser individualmente ajustadas ou que sejam metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo: atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos), deve-se monitorar as doses desses medicamentos, que podem requerer ajuste, a fim de manter seu efeito terapêutico. O efeito de tocilizumabe na atividade enzimática do CYP450 pode persistir por várias semanas após a interrupção da terapia, por causa de sua longa meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Actemra® IV

Deve ser armazenado entre 2 e 8 °C. **Não congelar.** Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Solução pronta para infusão intravenosa: a solução de tocilizumabe pronta para infusão é física e quimicamente estável em solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v (soro fisiológico) em temperatura ambiente de até 30 °C e por até 24 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a infusão preparada deve ser usada imediatamente. Se não usada imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 °C.

Prazo de validade

Actemra® IV possui prazo de validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

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

Actemra® SC

Deve ser armazenado entre 2 e 8 °C. **Não congelar.** Manter no cartucho para proteger da luz.

Após removido do refrigerador, **Actemra® SC** deve ser administrado dentro de 8 horas e não deve ser mantido a temperatura maior que 30 °C.

Prazo de validade

Actemra® SC possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

A solução para injeção subcutânea (SC) é um líquido amarelado sem conservantes, apresentado em seringa preenchida de uso único, pronta para usar com dispositivo de segurança da agulha.

Actemra® SC não deve ser utilizado se estiver turvo ou contiver partículas, apresentar qualquer cor que não seja incolor a amarelado ou se alguma parte da seringa preenchida parecer danificada.

Descarte de seringas/perfuro-cortantes

Os seguintes pontos devem ser estritamente obedecidos em relação ao uso e descarte de seringa preenchida:

- Seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Coloque todas as seringas usadas em recipiente para perfuro-cortantes (recipiente descartável à prova de perfuração)
- Mantenha este recipiente fora do alcance de crianças
- Deve-se evitar colocar material perfuro-cortante no lixo doméstico.
- Despreze o recipiente inteiro de acordo com as exigências locais ou conforme orientação do seu profissional de saúde.

Os pacientes devem ter um recipiente para perfuro-cortantes para descartar as seringas usadas.

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

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

Para pacientes adultos com AR, tocilizumabe pode ser administrado sob forma de infusão IV ou injeção SC.

Para pacientes com AIJP e AIJS, tocilizumabe é administrado sob forma de infusão IV.

Avalie se o paciente é adequado para uso SC e oriente os pacientes a informarem um profissional de saúde se apresentarem sintomas de reação alérgica antes de aplicarem a dose seguinte. Os pacientes devem buscar atenção médica imediata se desenvolverem sintomas de reações alérgicas sérias (vide item “Advertências e Precauções”).

Artrite reumatoide

Actemra® IV

A dose recomendada de **Actemra®** a pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa. **Actemra®** pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e / ou outros DMARDs. A dose calculada do medicamento deve ser diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) com técnica asséptica por um profissional da saúde.

A duração recomendada de infusão de tocilizumabe é uma hora.

A pacientes com peso corporal acima de 100 kg, doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas (vide item “Propriedades farmacocinéticas”).

A formulação IV de **Actemra®** não se destina à administração SC.

Actemra® SC

A dose recomendada de **Actemra® SC** é de 162 mg uma vez por semana em injeção subcutânea. **Actemra® SC** pode ser usado em monoterapia ou em combinação com MTX e/ou outras DMARDs sintéticos.

As informações disponíveis sobre a substituição de **Actemra®** intravenoso por **Actemra® SC** em dose fixa são limitadas.

Pacientes que estejam em transição da terapia com tocilizumabe IV para a administração SC devem substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

A formulação SC de **Actemra® SC** não se destina à administração IV.

Esquecimento de dose

Se um paciente que administra **Actemra® SC** semanalmente perder uma injeção subcutânea no prazo de sete dias, ele deve ser instruído a aguardar até a próxima a injeção programada.

Se um paciente que administra **Actemra® SC** em semanas alternadas, perder uma injeção subcutânea no prazo de sete dias, ele deve ser instruído a administrar a injeção perdida imediatamente e, a próxima injeção no dia programado.

Modificações na dosagem para AR (Actemra® IV e Actemra® SC)

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX e/ou outros DMARDs concomitantes, se apropriado. Para pacientes com Actemra® subcutâneo e aumentos persistentes nestes níveis, reduza a frequência de injeção de tocilizumabe para semanas alternadas ou interrompa tocilizumabe até que ALT/AST estejam normalizadas. Reinicie com injeção semanal ou injeção em semanas alternadas, se clinicamente apropriado Para pacientes em tratamento com Actemra® intravenoso que apresentam aumentos persistentes das enzimas hepáticas dentro dessa faixa, reduzir a dose do tocilizumabe para 4 mg/kg ou interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO).Reiniciar o tratamento com 4 mg/kg ou 8 mg/kg, conforme apropriado
> 3 a 5 x LSN	Interromper a dose do tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do exame, vide itens “Reações Adversas” e “Alterações laboratoriais”), descontinuar a administração de tocilizumabe
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe

LSN: Limite Superior da Normalidade

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando número absoluto de neutrófilos aumentar para > 1 x 10 ⁹ /L, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas alternadas e aumente a frequência para toda semana, se clinicamente adequado Para pacientes em tratamento com Actemra [®] intravenoso, quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado.
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando o número de plaquetas for > 100 x 10 ³ /μL, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas alternadas e aumente a frequência para uma vez por semana quando clinicamente apropriado Para pacientes em tratamento com Actemra [®] intravenoso, quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm ³ (100 x 10 ³ /μL), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado.
< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

Mesmo nos casos em que a dose tenha sido reduzida para 4 mg/kg, o tratamento deve continuar enquanto houver manutenção da segurança e eficácia para o paciente. A critério médico, o paciente poderá voltar a receber 8 mg/kg, se apropriado.

Modo de uso - Artrite reumatoide

Actemra[®] IV

Iniciar a infusão endovenosa de forma lenta, observando com atenção as condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade de infusão, a fim de completar a administração em, aproximadamente, uma hora.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para verificação quanto à presença de material particulado ou descoloração.

Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis devem ser infundidas.

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênicos, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

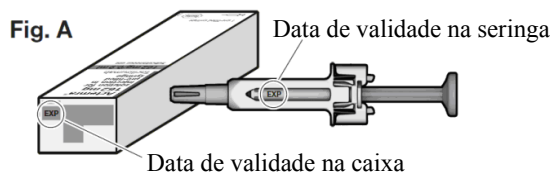
Actemra® SC

A formulação SC é administrada com seringa preenchida de uso único. A primeira injeção deve ser realizada sob a supervisão de profissional de saúde qualificado. Os locais de injeção recomendados (abdômen, coxa, parte superior do braço) devem ser rodiziados e as injeções nunca devem ser administradas em pintas, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja dolorosa, com equimoses, hiperemiada, endurecida ou com solução de continuidade.

Instruções para preparo, manuseio e aplicação de Actemra® SC seringa preenchida de uso único com dispositivo de segurança da agulha:

Primeiro passo. O paciente deverá checar visualmente a seringa

- Retire da geladeira a caixa contendo a seringa e abra a caixa. Não toque o gatilho da seringa, pois isso pode danificá-la.
- Remova a seringa da caixa e examine-a visualmente, bem como o medicamento nela contido. Isto é importante para garantir que a seringa e o medicamento estejam em condições seguras de uso.
- Verifique a data de validade na caixa e na seringa (Ver Fig. A) para garantir que não esteja vencida. Não utilize a seringa caso a data de validade tenha expirado. Isto é importante para garantir que a seringa e o medicamento estejam em condições seguras de uso.



Descarte a seringa e não a utilize caso:

- o medicamento esteja turvo
- o medicamento apresente partículas
- o medicamento apresente qualquer coloração além de incolor a amarelado
- qualquer parte da seringa tenha aparência danificada

Segundo passo. Deixe que a seringa atinja a temperatura ambiente

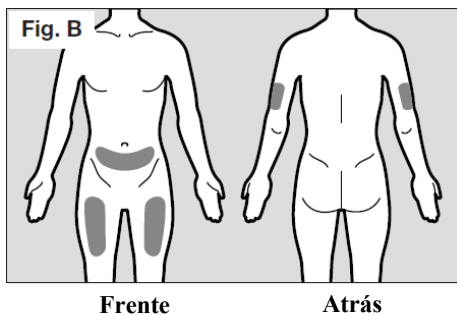
- Não remova a tampa da agulha antes do Quinto passo.
- Coloque a seringa em uma superfície plana limpa e deixe que ela atinja a temperatura ambiente por cerca de 25-30 minutos. Não permitir que a seringa atinja a temperatura ambiente pode resultar em desconforto na injeção e pode ser difícil pressionar o êmbolo.
- Não aqueça a seringa de nenhuma outra maneira.

Terceiro passo. Limpe suas mãos

- Lave suas mãos com água e sabão.

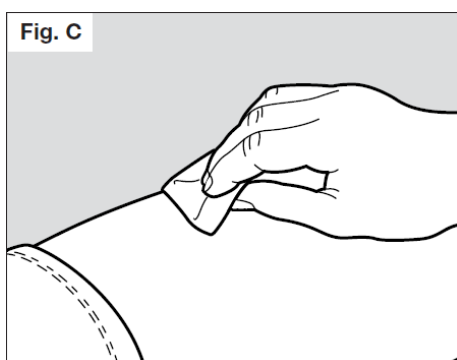
Quarto passo. Escolha e prepare um local de injeção

- Os locais de injeção recomendados são na frente e no meio de suas coxas, e na parte inferior do seu abdômen, abaixo do umbigo, com exceção da área de cinco centímetros diretamente ao redor do umbigo. (Ver Fig. B)
- Caso um cuidador esteja administrando a injeção, a área externa da parte superior dos braços também pode ser utilizada. (Ver Fig. B)



■ = Locais de injeção

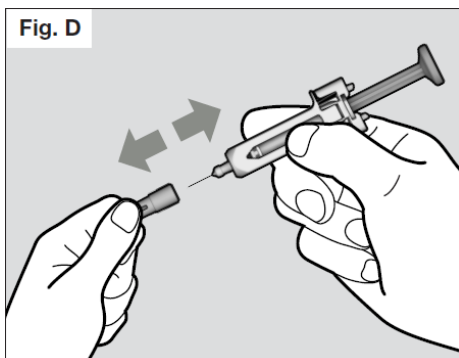
- Você deve usar um local diferente cada vez que for administrar uma injeção em você mesmo, pelo menos três centímetros da área que você utilizou na última injeção. Não injete em áreas que possam causar incômodo por um cinto ou faixa abdominal.
- Não injete em verrugas, em cicatrizes, em hematomas, ou em áreas onde a pele estiver sensível, avermelhada, endurecida ou não intacta.
- Limpe a área de injeção escolhida utilizando um lenço umedecido com álcool (Ver Fig. C) para reduzir o risco de infecções.



- Permita que a pele seque por aproximadamente 10 segundos.
- Certifique-se de não tocar a área limpa antes da injeção. Não abane ou sobre a área limpa.

Quinto passo. Remova a tampa da agulha

- Não segure a seringa pelo êmbolo enquanto estiver retirando a tampa da agulha.
- Segure o revestimento da agulha da seringa firmemente com uma das mãos e puxe a tampa da agulha com a outra mão. (Ver Fig. D).



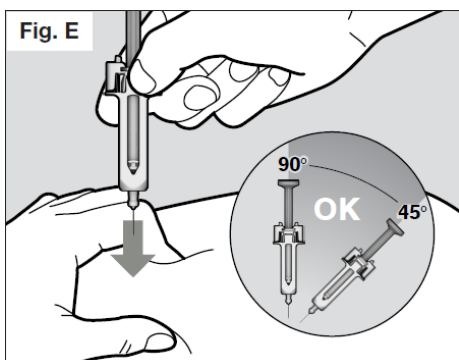
- Não toque na agulha, nem deixe que ela toque qualquer superfície.
- É possível que você veja uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso é normal.
- Descarte a tampa da agulha em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes.

OBSERVAÇÃO: Uma vez que a tampa da agulha tiver sido removida, a seringa deve ser utilizada imediatamente.

- Caso não seja usada dentro de 5 minutos, a seringa deve ser descartada em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes e uma nova seringa deve ser utilizada.
- Nunca recoloque a tampa da agulha após sua remoção.

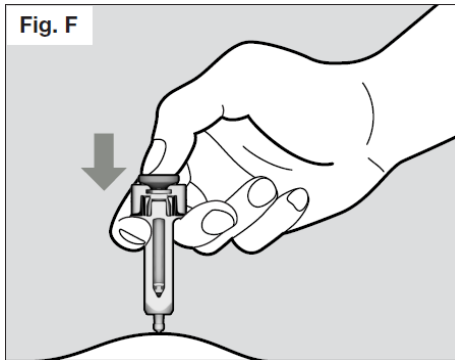
Sexto Passo. Administre a injeção

- Segure a seringa confortavelmente em sua mão.
- Para assegurar-se de que a agulha pode ser inserida corretamente sob a pele, faça uma prega de pele na área de injeção limpa com sua mão livre. Fazer uma prega na pele é importante para garantir que você está injetando sob a pele (no tecido adiposo), e não mais profundamente (no músculo). Injeção no músculo pode resultar em uma injeção desconfortável.
- Não segure ou empurre o êmbolo enquanto estiver inserindo a agulha na pele.
- Insira a agulha até o fim na prega de pele em um ângulo entre 45° e 90° com um movimento rápido e firme. (Ver Fig. E).

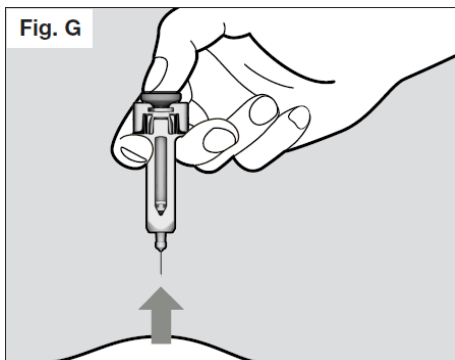


É importante escolher o ângulo correto para garantir que o medicamento seja injetado sob a pele; do contrário, a injeção pode ser dolorosa e o medicamento pode não funcionar.

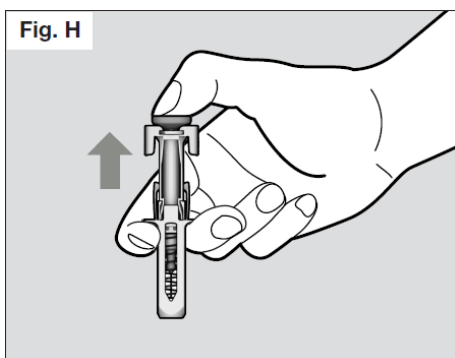
- Então mantenha a seringa na posição e solte a prega de pele.
- Injete lentamente todo o medicamento empurrando suavemente o êmbolo até o fim (ver Fig. F). Você deve pressionar o êmbolo até o final para garantir que você esteja recebendo a dose completa do medicamento e para garantir que o gatilho esteja completamente afastado para o lado. Se o êmbolo não estiver completamente pressionado, o revestimento da agulha não se estenderá para cobrir a agulha quando esta for removida. Caso a agulha não esteja coberta, proceda com cautela e coloque a seringa em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos para evitar ferimentos com a agulha.



- Uma vez que o êmbolo estiver totalmente pressionado, continue pressionando-o para ter certeza que todo o medicamento foi injetado antes de retirar a agulha da pele.
- Continue pressionando o êmbolo enquanto você retira a agulha da pele no mesmo ângulo que o de inserção. (Ver Fig. G).



- Uma vez que a agulha tiver sido removida completamente da pele, você pode liberar o êmbolo, permitindo que o revestimento da agulha a proteja. (Ver Fig. H)



- Caso você veja gotas de sangue no local da injeção, você pode pressionar uma bola de algodão ou gaze estéril sobre o local da injeção por aproximadamente 10 segundos.
- Não esfregue o local da injeção.

Sétimo Passo. Descarte a seringa em local apropriado

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) - Actemra® IV

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJP é:

- 10 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,
- 8 mg/kg para pacientes \geq 30 kg,

a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa. Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) - Actemra® IV

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJS é:

- 12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg;
- 8 mg/kg para pacientes \geq 30 kg,

a ser administrada uma vez a cada duas semanas, por infusão intravenosa. Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Tocilizumabe deve ser diluído pelo profissional da saúde, com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% p/v e por meio de técnica asséptica.

Tocilizumabe é recomendado para infusão intravenosa durante uma hora.

Recomendações para modificação de dose para AIJP e AIJS

Redução da dose de tocilizumabe não foi estudada na população AIJP ou AIJS. Interrupções da dose de tocilizumabe por alterações laboratoriais são recomendadas a pacientes com AIJP ou AIJS e são similares ao que foi descrito anteriormente para AR. Caso apropriado, metotrexato ou outros medicamentos concomitantes devem ter a dosagem modificada ou interrompida e a dosagem de tocilizumabe interrompida até avaliação da situação clínica. A decisão de interrupção do tratamento da AIJP ou AIJS, por causa de alterações laboratoriais, deve ser baseada na avaliação médica individual do paciente.

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX se apropriado Para aumentos persistentes dentro dessa faixa, interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO)
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a dose do tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose

Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L), reintroduzir tocilizumabe
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a administração de tocilizumabe Quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm ³ , reintroduzir o tocilizumabe
< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Modo de uso – AIJP e AIJS

Actemra® IV

Iniciar a infusão endovenosa de forma lenta, observando com atenção as condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade de infusão, a fim de completar a administração em, aproximadamente, uma hora.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para verificação quanto à presença de material particulado ou descoloração.

Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis devem ser infundidas.

- Pacientes com ≥ 30 kg:

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênicos, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

- Pacientes com AIJP com menos de 30 kg:

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênicos, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente (0,5 mL/kg do peso do paciente). Descartar o volume retirado. Esse volume deverá ser repostado no frasco de solução salina com o volume equivalente de tocilizumabe. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

- Pacientes com AIJS com menos de 30 kg:

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênicos, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente (0,6 mL/kg do peso do paciente). Descartar o volume retirado. Esse volume deverá ser repostado no frasco de solução salina com o volume equivalente de tocilizumabe. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Instruções especiais de administração

Crianças: a segurança e a eficácia de tocilizumabe IV em crianças com condições diferentes da AIJP ou AIJS não foram estabelecidas. Não há estudos com crianças abaixo de 2 anos. A segurança e a eficácia de tocilizumabe SC não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos.

Idosos: não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve. Tocilizumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Insuficiência hepática: a segurança e eficácia de tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Com relação à contagem de neutrófilos, não houve relação clara entre redução no número de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/L$ e ocorrência de infecções graves em nenhuma das indicações.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) são apresentadas de acordo com a importância clínica para o paciente. As frequências foram definidas como: muito comum $\geq 1/10$, comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ou incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.

Tabela 10 – Resumo das RAMs em pacientes tratados com tocilizumabe

Classe de sistema	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações	Infecções de vias aéreas superiores	Celulite, pneumonia, herpes simples oral, herpes-zóster	Diverticulite
Distúrbios gastrintestinais		Dor abdominal, úlcera oral, gastrite	Estomatite e úlcera gástrica
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Erupção, prurido, urticária	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, tontura	
Laboratoriais		Aumento de transaminases hepáticas	Aumento de bilirrubina total
Distúrbios vasculares		Hipertensão	
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipercolesterolemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia
Distúrbios gerais e no local de aplicação		Edema periférico, reações de hipersensibilidade, reação no local de aplicação	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse, dispneia	
Distúrbios oftalmológicos		Conjuntivite	
Distúrbios renais			Nefrolitíase
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo

Artrite reumatoide

Pacientes tratados com Actemra® IV:

A segurança de tocilizumabe tem sido avaliada em cinco estudos fase III duplos-cegos controlados e seus respectivos períodos de extensão.

A população global de controle inclui todos os pacientes das fases duplo-cegas de cada estudo *core*, desde a randomização até a primeira mudança no regime de tratamento, ou até completar dois anos. O período de controle em quatro dos estudos foi de seis meses, e, em um estudo, foi de até dois anos. Nesses estudos duplos-cegos controlados, 774 pacientes receberam 4 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX, 1.870 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX/outro DMARD, e 288 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em monoterapia.

A população total exposta inclui todos os pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de tocilizumabe ou no período de controle duplo-cego ou na fase de extensão aberta. Dos 4.009 pacientes dessa população, 3.577 receberam tratamento por, pelo menos, seis meses; 3.296 receberam por, pelo menos, um ano; 2.806 receberam tratamento por, pelo menos, dois anos; e 1.222, por três anos.

Infecções

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, a taxa de todas as infecções relatadas com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 127 eventos por 100 pacientes/ano, em comparação com 112 por 100 pacientes/ano no grupo que utilizava placebo + DMARD. Na população total exposta, a taxa global de infecções com tocilizumabe foi de 108 eventos por 100 pacientes/ano de exposição.

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, a incidência de infecções (bacteriana, viral e fúngica) graves com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 5,3 eventos por 100 pacientes/ano de exposição, em comparação com 3,9 eventos por 100 pacientes/ano de exposição no grupo que utilizava placebo + DMARD. No estudo de monoterapia, a proporção de infecções graves foi de 3,6 eventos por 100 pacientes/ano de exposição no grupo de tocilizumabe e 1,5 evento por 100 pacientes/ano de exposição no grupo que utilizava MTX.

Na população total exposta, a taxa global de infecções graves foi de 4,7 eventos por 100 pacientes/ano. Infecções graves relatadas, algumas com desfecho fatal, incluíram pneumonia, celulite, herpes-zóster, gastroenterite, diverticulite, sepse, artrite bacteriana. Também foram relatados casos de infecções oportunistas.

Perfuração gastrointestinal

Durante os estudos clínicos controlados de seis meses de duração, a taxa total de perfuração gastrointestinal foi de 0,26 evento por 100 pacientes/ano em tratamento com tocilizumabe. Na população total exposta, a taxa de perfuração gastrointestinal foi de 0,28 evento por 100 pacientes/ano. Casos de perfuração gastrointestinal com tocilizumabe foram inicialmente relatados como complicação de diverticulite, que incluía peritonite purulenta generalizada, perfuração do trato gastrointestinal baixo, fístula e abscesso.

Reações à infusão

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, eventos adversos associados à infusão (eventos selecionados que ocorreram durante ou até 24 horas após a infusão) foram relatados por 6,9% dos pacientes no grupo 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD e 5,1% dos pacientes no grupo que utilizava placebo + DMARD. Os eventos relatados durante a infusão foram, principalmente, episódios de hipertensão; os eventos relatados no prazo de 24 horas após o término da infusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção, urticária). Esses eventos não limitaram o tratamento.

A taxa de anafilaxia (total de 6/3.778 pacientes) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, em comparação com a dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a tocilizumabe e que levaram à interrupção do tratamento foram relatadas em um total de 13 entre 3.778 pacientes (0,3%) tratados com tocilizumabe, durante os estudos clínicos controlados e abertos. Essas reações foram observadas, geralmente, durante a segunda à quinta infusão de tocilizumabe (vide item “Advertências e Precauções – Reações de hipersensibilidade”).

As reações infusionais foram tratadas com sucesso com anti-histamínicos ou corticosteroides IV.

Imunogenicidade

Foram testados 2.876 pacientes quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe (HAHA) nos estudos clínicos controlados de seis meses. Quarenta e seis (1,6%) pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, dos quais cinco tiveram reação de hipersensibilidade significativa que levou à interrupção do tratamento. Trinta pacientes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

Na semana 24 do estudo duplo-cego, paralelo (monoterapia com tocilizumabe 8 mg / kg IV, a cada quatro semanas (N = 162), em comparação com adalimumabe 40 mg SC, a cada duas semanas (N = 162)), o perfil global clínico de reações adversas foi similar entre tocilizumabe e adalimumabe. A proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi equilibrada entre os grupos de tratamento (11,7% tocilizumabe versus 9,9% adalimumabe) com infecções como o evento mais comum (3,1% em cada braço). Em ambos estudos, os tratamentos induziram ao mesmo padrão de alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança (diminuição da contagem de neutrófilos e plaquetas, aumento de ALT, AST e lipídios); no entanto, a magnitude das mudanças e frequências das alterações marcantes foi maior com tocilizumabe comparado com adalimumabe. Quatro pacientes (2,5%) no braço tocilizumabe e dois pacientes (1,2%) no braço adalimumabe experimentaram Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) graus 3 ou 4 na diminuição da contagem de neutrófilos. Onze pacientes (6,8%) no braço tocilizumabe e cinco pacientes (3,1%) no braço adalimumabe experimentaram aumentos de ALT de CTC grau 2 ou superior. O aumento médio de LDL a partir do basal foi de 0,64 mmol / L (25 mg / dL) para os pacientes no braço tocilizumabe e 0,19 mmol / L (7 mg / dL) para os pacientes no braço adalimumabe. A segurança observada no braço tocilizumabe foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe e não foram observadas reações adversas novas ou inesperadas (Tabela 10).

Estudos clínicos - pacientes tratados com Actemra® SC:

A segurança de tocilizumabe subcutâneo na AR foi avaliada no estudo (SC-I). O estudo comparou a eficácia e segurança de tocilizumabe 162 mg administrado por via subcutânea, semanalmente, versus 8 mg/kg de tocilizumabe administrado por via intravenosa, em 1262 indivíduos adultos com AR. Todos os pacientes do estudo receberam DMARD(s) não-biológicos. A segurança e a imunogenicidade observada para tocilizumabe administrado por via SC foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe administrado por via IV e nenhuma reação adversa nova ou inesperada foi observada (ver Tabela 8). A maior frequência de reação no local da aplicação foi observada no braço subcutâneo, comparado com o placebo de SC no braço IV.

Reações no local de aplicação

Durante o período de 6 meses, o estudo controlado em SC-I, a frequência de reações no local da injeção foi 10,1% (64/631) e 2,4% (15/631) para o tocilizumabe SC e o placebo SC (grupo IV) em injeções semanais, respectivamente. Estas reações no local de aplicação (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foram leves a moderadas em gravidade. A maioria foi resolvida, sem qualquer tratamento, e nenhuma necessitou suspensão da medicação.

Imunogenicidade

No estudo SC-I, um total de 625 pacientes tratados com 162 mg de tocilizumabe semanalmente foram testados quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe nos estudos controlados de 6 meses. Cinco pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos; destes, todos desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Um total de 1.454 pacientes expostos ao tocilizumabe SC foram testados para anticorpos antitocilizumabe, 13 pacientes (0,9%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, e destes 12 pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos neutralizantes antitocilizumabe.

Nenhuma correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e resposta clínica ou eventos adversos foi observada.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Formulação intravenosa:

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, reduções no número de neutrófilos para $< 1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreram em 3,4% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD, em comparação com $< 0,1\%$ dos pacientes tratados com placebo + DMARD. Aproximadamente metade dos casos com contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreu nas oito primeiras semanas de terapia. Reduções $< 500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$) foram relatadas em 0,3% dos pacientes em uso de 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD.

Na população total de controle e na população total exposta, o padrão e a incidência de redução de contagem de neutrófilos permanecem consistentes ao que foi observado nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, uma redução na contagem de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ ocorreu em 2,9% dos pacientes que utilizaram tocilizumabe SC 162 mg semanalmente.

- Plaquetas

Formulação intravenosa:

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, redução no número de plaquetas para menos de $100.000 / mm^3$ ($100 \times 10^3/\mu L$) ocorreu em 1,7% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARDs sintéticos tradicionais, em comparação com menos de 1% dos pacientes tratados com placebo + DMARDs sintéticos tradicionais, sem associação a eventos de sangramento.

Na população total de controle e na população total exposta, o padrão e a incidência de redução de contagem de plaquetas permanecem consistentes ao que foi observado nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, nenhum paciente apresentou redução na contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Elevações de enzimas hepáticas

Formulação intravenosa

Durante os estudos controlados de seis meses de duração, elevações transitórias na ALT/AST acima de 3 x LSN foram observadas em 2,1% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe, em comparação com 4,9% dos pacientes tratados com MTX, e em 6,5% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD sintético, em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo + DMARD sintético. A adição de drogas potencialmente hepatotóxicas (por exemplo, MTX) à monoterapia com tocilizumabe resultou em maior frequência dessas elevações. Elevações de ALT/AST acima de 5 x LSN foram observadas em 0,7% dos pacientes tratados com tocilizumabe em monoterapia e em 1,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe + DMARD sintético, a maioria dos quais interrompeu o tratamento com tocilizumabe. Essas elevações não se associaram a aumento clinicamente relevante da bilirrubina direta nem a evidência clínica de hepatite ou insuficiência hepática.

Durante o monitoramento laboratorial de rotina, a incidência de aumento de bilirrubina indireta acima do limite superior de normalidade é de 6,2% em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD sintético em toda população de controle.

Nas populações totais de controle e exposta, o padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, ocorreu elevação de ALT ou AST $\geq 3 \times LSN$ em 6,5% e 1,4% dos pacientes, respectivamente, em uso semanal.

Elevações de parâmetros lipídicos

Formulação intravenosa:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina nos estudos clínicos de seis meses, elevações de parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicérides) foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe. Aproximadamente 24% dos pacientes receberam tocilizumabe em estudos clínicos tiveram elevação sustentada do colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), e 15% tiveram aumento sustentado no LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Na maioria dos pacientes, não se observou aumento nos índices aterogênicos, e as elevações de colesterol total responderam ao tratamento com agentes hipolipemiantes.

Nas populações totais de controle e expostas, o padrão e a incidência de aumento dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, 19% dos pacientes com administração SC semanal apresentaram elevações sustentadas no colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), com 9% apresentando aumento sustentado de LDL para \geq 4,1 mmol/L (160 mg/dL) em uso semanal.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS)

Em geral, os tipos de reações adversas a medicamentos em pacientes com AIJP e AIJS foram semelhantes às observadas em pacientes com AR.

As RAMs em pacientes com AIJP e AIJS tratados com tocilizumabe estão descritos na tabela a seguir pela classe de sistema de órgãos e frequências usando a seguinte convenção: muito comum (\geq 1/10); comum (\geq 1/100 a $<$ 1/10) ou incomum (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100).

Tabela 11 – Resumo das RAMs em pacientes com AIJP e AIJS recebendo tocilizumabe em monoterapia ou em combinação com metotrexato

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência		
		Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações				
	Infecções do trato respiratório superior	AIJP, AIJS		
	Nasofaringite	AIJP, AIJS		
Distúrbios gastrintestinais				
	Náusea		AIJP	
	Diarreia		AIJP, AIJS	
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
	Reações relacionadas a infusão		AIJP ¹ , AIJS ²	
Distúrbios do sistema nervoso				
	Cefaleia	AIJP	AIJS	
Laboratoriais				
	Aumento das transaminases hepáticas		AIJP	
	Diminuição na contagem de neutrófilos	AIJS	AIJP	
	Diminuição da contagem de plaquetas		AIJS	AIJP
	Aumento do colesterol		AIJS	AIJP

¹ Os eventos de reações relacionadas a infusão em pacientes com AIJP incluíram, mas não é limitado a cefaleia, náusea e hipotensão.

² Os eventos de reações relacionadas a infusão em pacientes com AIJS incluíram, mas não é limitado *arash*, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A segurança de tocilizumabe em AIJP foi estudada em 188 pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade. O total de pacientes expostos a tocilizumabe com relação ao total da população exposta foi de 184,4 pacientes / ano.

Infecções

A taxa de infecções em toda a população exposta ao tocilizumabe foi de 163,7 por 100 pacientes/ano. Os eventos mais comuns observados foram nasofaringite e infecções do trato respiratório. A taxa de infecções graves foi numericamente mais elevada em pacientes com peso inferior a 30 kg tratados com 10 mg / kg de tocilizumabe (12,2 por 100 pacientes/ano), em comparação com pacientes com peso \geq 30 kg, tratados com 8 mg / kg de tocilizumabe (4,0 por 100 pacientes/ano). A incidência de infecções que conduzem à interrupção de dose também foi numericamente maior em pacientes com peso menor do que 30 kg tratados com 10 mg / kg tocilizumabe (21,4%), em comparação com pacientes com um peso igual ou superior a 30 kg, tratados com 8 mg / kg tocilizumabe (7,6%).

Reações de infusão

Em pacientes com AIJP, as reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão. Em toda a população exposta ao tocilizumabe, 11 pacientes (5,9%) apresentaram reações de infusão durante a infusão e 38 pacientes (20,2%) apresentaram um evento no prazo de 24 horas da infusão. Os eventos mais comuns que ocorreram durante a infusão foram cefaleia, náuseas e hipotensão e dentro de 24 horas da infusão foram tontura e hipotensão. Em geral, as reações adversas observadas durante ou dentro de 24 horas de infusão foram de natureza semelhante às observadas em pacientes com AR e AIJS.

Nenhuma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa associada com tocilizumabe e nenhuma descontinuação do tratamento foram relatadas.

Imunogenicidade

Um paciente do grupo 10 mg / kg inferior a 30 kg desenvolveu anticorpos positivos antitocilizumabe sem desenvolver reação de hipersensibilidade e, posteriormente, retirou-se do estudo.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na população total exposta ao tocilizumabe, ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9 / L$ em 3,7% dos pacientes.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe, 1% dos pacientes teve diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3 / \mu L$, sem eventos de sangramento associados.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 3,7% e menos de 1% dos pacientes, respectivamente.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe, ocorreu elevação do colesterol total maior de 1,5-2 x LSN x LSN em um paciente (0,5%) e elevação de LDL maior de 1,5 – 2 LSN em um paciente (0,5%).

Artrite idiopática juvenil sistêmica

A segurança de tocilizumabe intravenoso em AIJS foi estudada em 112 pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade. Na semana 12 do estudo clínico duplo-cego, porção controlada, 75 pacientes receberam tratamento com tocilizumabe (8 ou 12 mg/kg com base no peso corporal). Após 12 semanas ou no momento do resgate, por causa do agravamento da doença, os pacientes foram tratados em uma fase de extensão em curso e aberto.

Infecções

Na 12ª semana do estudo controlado, a taxa de todas as infecções no grupo tocilizumabe foi de 344,7 por 100 pacientes/ano e 287,0 por 100 pacientes/ano no grupo que utilizava placebo. No estudo de extensão aberto em andamento (parte II), a taxa global de infecções manteve-se semelhante a 306,6 por 100 pacientes/ano.

No mesmo período, a taxa de infecções graves no grupo que utilizava tocilizumabe foi de 11,5 por 100 pacientes/ano. No estudo de extensão aberto em andamento, a taxa global de infecções sérias permaneceu estável em 11,3 por 100 pacientes/ano. Infecções graves reportadas foram semelhantes àquelas observadas em pacientes com AR com adição de varicela e otite média.

Reações de infusão

Reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão. Para pacientes com AIJS, no estudo clínico controlado de 12 semanas, 4,0% dos pacientes do grupo que utilizava tocilizumabe apresentaram eventos no momento da infusão. Um evento (angioedema) foi considerado sério e com risco de morte, e o paciente teve o tratamento do estudo interrompido.

Na semana 12 do estudo controlado, 16% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe e 5,4% dos pacientes no grupo que utilizava placebo apresentaram um evento dentro de 24 horas da infusão. No grupo que utilizava tocilizumabe, os eventos incluíram, mas não limitados, *rash*, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia. Um desses eventos (urticária) foi considerado sério.

Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas com tocilizumabe que requereram a descontinuação do tratamento foram relatadas em 1 dos 112 pacientes (< 1%) tratados com tocilizumabe durante as partes controladas e abertas do estudo clínico.

Imunogenicidade

Todos os 112 pacientes foram testados para anticorpos antitocilizumabe na linha de base e na semana 12. Dois pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos e foram descontinuados por causa de eventos adversos.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado, ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 7% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe e em nenhum no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto em andamento, ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 15% do grupo que utilizava tocilizumabe.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas, 3% dos pacientes no grupo que utilizava placebo e 1% no grupo que utilizava tocilizumabe tiveram diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3 / \mu L$.

No estudo de extensão aberto em andamento, ocorreu diminuição do número de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3 / \mu L$ em 3% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe, sem eventos de sangramento associados.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 5% e 3% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe e 0% no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto em andamento, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 12% e 4% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas, ocorreu elevação do colesterol total acima de $1,5 \times LSN$ para $2 \times LSN$ em 1,5% do grupo que utilizava tocilizumabe e em 0% dos pacientes que utilizavam placebo. Ocorreu elevação de LDL acima de $1,5 \times LSN$ para $2 \times LSN$ em 1,9% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe e 0% no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto em andamento, o padrão e a incidência de elevações nos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes com os dados dos estudos controlados de 12 semanas.

Pós-comercialização

O perfil de segurança no período de pós-comercialização é consistente com os dados dos estudos clínicos, com exceção de relatos de anafilaxia fatal, durante o tratamento com tocilizumabe intravenoso. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) tem sido relatada durante o tratamento com tocilizumabe.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova via de administração e nova concentração 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, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose de **Actemra**[®] são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado em um paciente com mieloma múltiplo que recebeu uma dose única de 40 mg/kg IV. Não foram observadas reações adversas ao medicamento. Não foram observadas reações adversas graves ao medicamento em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg IV, embora tenha sido observado neutropenia, sendo essa limitante da dose.

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

MS – 1.0100.0655

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

Actemra[®] IV

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,
por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Tochigi, Japão
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Actemra[®] SC

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Alemanha
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 – CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

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



ACTEMRA[®] IV – SOLUÇÃO INJETÁVEL CONCENTRADA PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO É DE USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/03/2017.



CDS 12.0C_Prof

Histórico de alteração para bula

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

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

							2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
14/09/2015	0816536/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4 0238113/13-3 0238108/13-7 0238129/13-0	Inclusão da Via de Administração Inclusão de Nova Concentração Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária Inclusão de Acondicionamen	17/08/2015	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

					to Primário				
18/04/2016	1572914/16-11	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4 0238113/13-3 0238108/13-7 0238129/13-0 0823165/15-6	Inclusão da Via de Administração Inclusão de Nova Concentração Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária Inclusão de Acondicionamento Primário	17/08/2015 (aditado em 14/09/2015)	VP (Intravenoso - IV) Nenhuma mudança VP (Subcutâneo - SC) Nova bula VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) Inclusão das informações relacionadas à via de administração subcutânea	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

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

							VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar		SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
24/03/2017	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo - SC) 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

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