

# **Actemra<sup>®</sup>**

**(tocilizumabe)**

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

**Solução para diluição para infusão**

**80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL, e 400 mg/20 mL**

**e**

**Solução injetável para administração subcutânea**

**162 mg/0,9 mL**

**Medicamento Biológico Antirreumático Modificador da Doença**

**APRESENTAÇÕES**

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

Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL de tocilizumabe.

**VIA SUBCUTÂNEA (SC) - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS**

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, cloridrato de L-arginina, L-metionina, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratada e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Artrite reumatoide (AR): apresentação IV e SC**

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

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

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

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

**Arterite de células gigantes (ACG): apenas apresentação SC**

Actemra® SC está indicado para o tratamento de arterite de células gigantes (ACG) em pacientes adultos.

**Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apresentação IV e SC**

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): apresentação IV e SC**

**Actemra®** 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 IV e SC podem ser usados 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 – V incluíram pacientes com idade  $\geq$  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.<sup>1</sup> 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).<sup>2</sup> 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.<sup>10</sup>

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).<sup>3</sup>

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

O Estudo V avaliou 499 pacientes com resposta clínica inadequada ou intolerante a um ou mais medicamentos anti-TNF.<sup>5</sup> 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.<sup>10</sup>

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 SC-I 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 3.<sup>16</sup>

**Tabela 1 - Respostas ACR nos estudos controlados com MTX / placebo (porcentagem de pacientes)<sup>1, 2, 3, 4, 5, 10</sup>**

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 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 + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + 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 <sup>+</sup> 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<sup>+</sup> = 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.<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> Respostas duradouras contínuas foram observadas por mais de três anos nos estudos abertos de extensão em andamento dos Estudos I – V.<sup>8, 11</sup>

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.<sup>7</sup>

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),<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>, 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<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>**

	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 + DMARD  N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX  N = 170	Placebo + MTX  N = 158
<b>Mudança no DAS 28 [média (média ajustada (EP))]</b>										
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)
<b>Resposta DAS &lt; 2,6 (%)</b>										
Semana 24	33,6%	12,1%	≠33,3% ***	3,8%	27,5%* **	0,8%	30,2%* **	3,4%	30,1% ***	1,6%
<b>Resposta EULAR (%)</b>										
Nenhuma	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Boa <sup>†</sup>	40%	17%	41%** *	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = tocilizumabe.

<sup>†</sup> 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.<sup>10</sup>

**Tabela 3 - Resposta clínica na semana 24 no estudo subcutâneo (percentual de pacientes)<sup>14,16</sup>**

	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).<sup>11</sup>

### Resposta radiográfica - Actemra® IV

No estudo II<sup>10</sup>, 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 II<sup>11</sup> (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<sup>10, 11</sup>**

	<b>PBO + MTX (+ opção de TCZ a partir da semana 16)</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX</b>
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.<sup>11</sup>

### Resposta radiográfica - Actemra® SC

A resposta radiográfica ao tocilizumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico em pacientes com AR ativa. Esse 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), e, 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 *versus* 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren).<sup>16,17</sup> 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.<sup>7</sup>

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

**Tabela 5 – Comparação das respostas SF-36, HAQ e FACIT-Fadiga na semana 24<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>**

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
<b>Alteração no PCS [média (média ajustada (EP))]</b>									
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)
<b>Alteração no MCS [média (média ajustada (EP))]</b>									
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)
<b>Alteração no HAQ-DI [média (média ajustada (EP))]</b>									
-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)
<b>Alteração no FACIT-Fadiga [média (média ajustada (EP))]</b>									
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 II<sup>10</sup>, 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).<sup>11</sup>

### **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.<sup>14,16</sup>

### **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.<sup>7</sup> 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.<sup>9</sup>

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

### **Artrite reumatoide inicial, não tratada inicialmente com MTX**

O estudo VI, um estudo de 2 anos com análise primária planejada na semana 52, avaliou 1.162 pacientes adultos com artrite reumatoide inicial ativa (duração média da doença  $\leq 6$  meses), moderada a grave, virgens de tratamento com MTX. Esse estudo avaliou a eficácia de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe IV administrado a cada 4 semanas em combinação com terapia de MTX, a eficácia da monoterapia com 8 mg/kg de tocilizumabe IV e a eficácia da monoterapia com MTX em reduzir os sinais, sintomas e a taxa de progressão do dano articular por 104 semanas. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiu a remissão DAS28 (DAS28  $< 2,6$ ) na semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de tocilizumabe 8 mg/kg + MTX e de monoterapia com tocilizumabe atingiu o desfecho primário, em comparação com o MTX isolado. O grupo de tocilizumabe 8 mg/kg + MTX também apresentou resultados estatisticamente significantes em relação aos desfechos secundários. Respostas numericamente maiores, comparadas com MTX isolado, foram observadas no grupo em monoterapia de tocilizumabe 8 mg/kg em todos os desfechos secundários, incluindo os desfechos radiográficos. Neste estudo, as remissões ACR/EULAR (*Boolean and Index*) também foram analisadas como desfechos exploratórios pré-especificados, com respostas maiores observadas nos grupos de tocilizumabe. Os resultados do estudo VI são apresentados na Tabela 6.<sup>19</sup>

**Tabela 6 – Resultados de eficácia do estudo VI (WA19926) em pacientes com artrite reumatoide inicial, não tratada inicialmente com MTX**

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	Placebo + MTX N=287
<b>Desfecho primário</b>				
Remissão DAS28				
Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	43 (15,0)
<b>Desfechos-chave secundários</b>				
Remissão DAS28				
Semana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	56 (19,5)
ACR				
Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	73 (25,4)
Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	83 (28,9)
HAQ-DI (alteração média ajustada a partir da linha de base)				
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,64
<b>Desfecho radiográfico (alteração média a partir da linha de base)</b>				
Semana 52	mTSS	0,08***	0,26	1,14
	Escore de erosão	0,05**	0,15	0,63
	Escore JSN	0,03	0,11	0,51
Não-progressão radiográfica n (%) (alteração a partir da linha de base em mTSS de ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	194 (73)
<b>Desfechos exploratórios</b>				
Semana 24: ACR/EULAR Remissão Boolean, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	25 (10,0)
	ACR/EULAR Remissão Index, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: ACR/EULAR Remissão Boolean, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Remissão Index, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	49 (22,4)

Todas as comparações de eficácia *versus* Placebo + MTX. \*\*\*p ≤ 0,0001; \*\*p < 0,001; \*p < 0,05

‡valor-p < 0,05 *versus* Placebo + MTX, mas o desfecho foi exploratório (não incluído na hierarquia de teste estatístico e, portanto, não foi controlado para multiplicidade).

#### **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.<sup>18</sup>

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 desfecho primário de alteração do DAS 28 e para todos os desfechos secundários (Tabela 7).<sup>18</sup>

**Tabela 7 – Resultados de eficácia para o Estudo WA 19924**

	ADA + placebo (IV) N = 162	TCZ + placebo (SC) N = 163	Valor-p <sup>(a)</sup>
<b>Desfecho primário - Variação média do basal na semana 24</b>			
DAS 28 (média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
<b>Desfechos secundários - Porcentagem de respondedores na semana 24<sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup> Valor de p é ajustado para duração e região da AR para todos os desfechos e adicionalmente para o valor basal de todos os desfechos contínuos.

<sup>b</sup> Imputação de não respondedores utilizada para dados faltantes. Multiplicidade controlada que utiliza Procedimento Bonferroni-Holm.

### Artrite idiopática juvenil poliarticular

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 à semana 16. Quarenta e oito por cento (48,1%, 39/81) dos pacientes tratados com placebo, em comparação à 25,6% (21/82) dos pacientes tratados com TCZ, apresentaram um *flare*. Essas proporções foram estatística 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.<sup>15</sup>

**Tabela 8 – 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

Um estudo (WA28117) de segurança de 52 semanas, aberto, multicêntrico, PK-PD (farmacocinética-farmacodinâmica), foi realizado em pacientes pediátricos com AIJP, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea apropriada de tocilizumabe (TCZ) que alcançou perfis de segurança e PK/PD comparáveis ao regime IV.

Os pacientes elegíveis receberam tocilizumabe administrado de acordo com o peso corporal (BW), em pacientes com peso  $\geq 30$  kg (n = 25) administrados com 162 mg de tocilizumabe a cada 2 semanas (Q2W) e pacientes com peso inferior a 30 kg (n = 27) com 162 mg de TCZ a cada 3 semanas (Q3W) durante 52 semanas. Destes 52 pacientes, 37 (71%) eram virgens de tratamento com tocilizumabe e 15 (29%) receberam TCZ IV e mudaram para TCZ SC no período basal.

Os regimes tocilizumabe SC de 162 mg Q3W para pacientes com peso inferior a 30 kg e de 162 mg Q2W para pacientes pesando  $\geq 30$  kg, respectivamente, forneceram exposição de PK e respostas de PD para suportar a eficácia e os resultados de segurança, semelhantes aos obtidos com os regimes TCZ IV aprovados para AIJP.

Os resultados de eficácia exploratória mostraram que tocilizumabe SC melhorou a mediana da avaliação da atividade de doença da artrite juvenil (JADAS)-71 para pacientes virgens de tratamento com TCZ e manteve a mediana de JADAS-71 para pacientes que passaram do tratamento IV para TCZ SC durante todo o curso do estudo para pacientes em ambos os grupos de peso corporal (abaixo de 30 kg e  $\geq 30$  kg).<sup>21</sup>

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  $\geq 30$  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  $\geq 30$  kg).

#### **Arterite de Células Gigantes (ACG) - Actemra® SC**

O WA28119 foi um estudo de superioridade Fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de tocilizumabe em pacientes portadores de ACG.

Duzentos e cinquenta e um (251) pacientes com ACG de aparecimento recente ou recidiva foram incluídos e designados para um de quatro braços de tratamento. O estudo foi constituído de um período cego de 52 semanas (Parte 1), seguido por uma extensão aberta de 104 semanas (Parte 2). O objetivo da Parte 2 é descrever a segurança em longo prazo e a manutenção da eficácia depois de 52 semanas de terapia com tocilizumabe, explorar a taxa de recidivas e a necessidade de terapia com tocilizumabe depois de 52 semanas, além de se buscar informações do potencial efeito de tocilizumabe sobre a redução de esteroides em longo prazo.

Duas doses subcutâneas (SC) de tocilizumabe (162 mg semanalmente e 162 mg em semanas alternadas) foram comparadas a dois grupos controle diferentes com placebo em randomização 2:1:1:1.

Todos os pacientes receberam terapia de base com glicocorticoides (prednisona). Cada um dos grupos tratados com tocilizumabe e um dos grupos tratados com placebo seguiram um esquema de redução gradual predeterminado de prednisona durante 26 semanas, enquanto que um segundo grupo tratado com placebo seguiu um esquema de redução gradual predeterminado de prednisona em 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica.

O desfecho primário de eficácia, avaliado pela proporção de pacientes que atingiram uma remissão sustentada sem esteroides na semana 52 com tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de dose de prednisona em comparação com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona, foi atingido (Tabela 9).

O desfecho secundário de eficácia mais importante, também baseado na proporção de pacientes que atingiram uma remissão sustentada na semana 52, comparando tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de prednisona com o placebo mais prolongado mais 52 semanas de redução gradual de prednisona, também foi atingido (Tabela 9).

Foi observado um efeito significativo superior estatisticamente a favor de tocilizumabe em relação ao placebo para atingir remissão sustentada sem esteroides na semana 52 com tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de

prednisona em comparação com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona e com placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona.

A porcentagem de pacientes que atingiram remissão sustentada na semana 52 é mostrada na Tabela 9.

#### Desfechos Secundários

A avaliação do tempo até a primeira crise de ACG mostrou um risco significativamente menor de crise para o grupo com tocilizumabe SC semanal em comparação com o grupo placebo mais 26 semanas de prednisona e placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona e para o grupo com tocilizumabe SC em semanas alternadas em comparação com o grupo de placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (comparados em um nível significativo de 0,01). A dose de tocilizumabe SC semanal também apresentou uma redução clinicamente significativa do risco para crise em comparação com placebo mais 26 semanas de prednisona e em pacientes que foram incluídos no estudo com ACG recidivante bem como naqueles com doença de início recente (vide Tabela 9).

#### Dose cumulativa de glicocorticoide

A dose cumulativa de prednisona na semana 52 foi significativamente menor nos dois grupos de tocilizumabe em comparação com os dois grupos placebo (Tabela 9). Em uma análise separada dos pacientes que receberam prednisona de resgate para tratar uma crise de ACG durante as primeiras 52 semanas, a dose cumulativa de prednisona variou muito. As doses medianas para pacientes de resgate nos grupos com tocilizumabe semanal e em semanas alternadas foram de 3129,75 mg e 3847 mg, respectivamente – ambas consideravelmente menores do que nos grupos placebo mais 26 semanas e placebo mais 52 semanas de prednisona em dose decrescente, que foram de 4023,5 mg e 5389,5 mg, respectivamente.<sup>20</sup>

**Tabela 9 - Resultados de eficácia do estudo WA28119<sup>20</sup>**

	<b>PBO + 26 semanas de prednisona em dose decrescente N=50</b>	<b>PBO + 52 semanas de prednisona em dose decrescente N=51</b>	<b>TCZ 162mg SC QW + 26 semanas de prednisona em dose decrescente N=100</b>	<b>TCZ 162 mg SC Q2W + 26 semanas de prednisona em dose decrescente N=49</b>
<b>Desfecho primário</b>				
Remissão Sustentada (grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 26)				
Respondedores na semana 52, n (%)	7 (14,0%)	9 (17,6%)	56 (56,0%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada em proporções (IC 99,5% )	N/A	N/A	42,0%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46 , 65,66)
<b>Análise de sensibilidade: excluindo o requisito de PCR normalizado (&lt;1 mg / dL) da definição de remissão sustentada</b>				
Respondedores	10 (20,0%)	-	59 (59,0%)	27 (55,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	39,00 (14,77; 63,23)	35,10 (7,80; 62,40)
Valor de p <sup>a</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0004</b>
<b>Análise de sensibilidade: independentemente da adesão ao regime de redução gradual prednisona</b>				
Respondedores	7 (14,0%)	-	59 (59,0%)	26 (53,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	45,00 (20,87; 69,13)	39,06 (12,46; 65,66)
Valor de p <sup>a</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

<b>Análise de sensibilidade: Pacientes que completaram o estudo</b>				
Respondedores	4 (14,8%)	-	29 (64,4%)	15 (62,5%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	49,63 (15,58; 83,68)	47,69 (9,61; 85,76)
Valor de p <sup>a</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0005</b>
<b>Desfecho secundário importante</b>				
<b>Remissão sustentada (Grupos TCZ versus PBO+52)</b>				
Respondedores na semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56,0%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada em proporções (IC 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
<b>Análise de sensibilidade: excluindo o requisito de PCR normalizado (&lt;1 mg / dL) da definição de remissão sustentada</b>				
Respondedores	-	17 (33,3%)	59 (59,0%)	27 (55,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	25,67 (2,56; 48,77)	21,77 (-5,46; 48,99)
Valor de p <sup>a</sup>	-	-	<b>0,0030</b>	0,0292
<b>Análise de sensibilidade: independentemente da adesão ao regime de redução gradual prednisona</b>				
Respondedores	-	9 (17,6%)	59 (59,0%)	26 (53,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	41,35 (20,98; 61,73)	35,41 (10,41; 60,41)
Valor de p <sup>a</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0002</b>
<b>Análise de sensibilidade: Pacientes que completaram o estudo</b>				
Respondedores	-	6 (26,1%)	29 (64,4%)	15 (62,5%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	38,36 (5,77; 70,94)	36,41 (-1,40; 74,23)
Valor de p <sup>a</sup>	-	-	<b>0,0035</b>	0,0127

<b>Outros desfechos secundários</b>				
Tempo até a primeira crise de ACG <sup>1</sup> (Grupos TCZ versus PBO+26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo até a primeira crise de ACG <sup>1</sup> (Grupos TCZ versus PBO+52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo até a primeira Crise de ACG <sup>1</sup> (Pacientes recidivantes; Grupos TCZ versus PBO +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até a primeira Crise de ACG <sup>1</sup> (Pacientes recidivantes; Grupos TCZ versus PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até a primeira Crise de ACG <sup>1</sup> (Pacientes de início recente; Grupos TCZ versus PBO +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até a primeira Crise de ACG <sup>1</sup> (Pacientes de início recente; Grupos TCZ versus PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Dose cumulativa de glicocorticoide (mg)				
Mediana na Semana (Grupos TCZ versus PBO+26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00**
Mediana na Semana 52 (Grupos TCZ versus PBO +52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Endpoints Exploratórios</b>				
Taxa anualizada de recaída. Semana 52 <sup>§</sup> Média (DP)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (limiar significativo para testes primário e secundário importante de superioridade)

\*\*\*Valor de p descritivo <0,005

<sup>1</sup> análise do tempo (em dias) entre remissão clínica e a primeira crise da doença

<sup>2</sup> valores de p determinados usando análise de *Van Eteren* para dados não paramétricos

<sup>a</sup> Valor de p calculado usando método *Cochran-Mantel-Haenszel*

<sup>§</sup> análises estatísticas não foram realizadas

N/A= não se aplica

HR = razão de chances; IC = intervalo de confiança

TCZ: tocilizumabe

PBO: placebo

QW: administração semanal

Q2W: administração em semanas alternadas

#### *Resultados de Qualidade de Vida*<sup>20</sup>

No estudo WA28119, os resultados de SF-36 foram separados em escores físico e mental resumidos (PCS e MCS, respectivamente). A alteração média de PCS entre o valor basal e a semana 52 foi maior (demonstrando mais melhora) nos grupos com administração de tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [4,10 e 2,76, respectivamente] do que nos dois grupos placebo (PBO) [PBO mais 26 semanas: -0,28, PBO mais 52 semanas: -1,49], embora apenas a comparação entre tocilizumabe semanal mais 26 semanas de redução gradual de prednisona e grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona (5,59, IC 99%: 0,86, 10,32) tenham apresentado uma diferença estatisticamente significativa (p = 0,0024). Para MCS, a alteração média entre o valor basal e o da semana 52 para os grupos com tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [7,28 e 6,12, respectivamente] foi maior do que no grupo

placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona [2,84] (embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significantes [ $p = 0,0252$  para semanal,  $p = 0,1468$  para semanas alternadas]) e semelhante à do grupo com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona [6,67].

A avaliação geral do paciente sobre atividade da doença foi analisada em um escala analógica visual (VAS) de 0 a 100 mm. A alteração média na VAS geral do paciente entre o valor basal e a semana 52 foi menor (apresentando maior melhora) nos grupos com administração de tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [-19,0 e -25,3, respectivamente] do que nos dois grupos com placebo [PBO mais 26 semanas: -3,4; PBO mais 52 semanas, -7,2], embora apenas o grupo com tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas de redução gradual de prednisona apresentasse uma diferença estatisticamente significativa em comparação com placebo [PBO mais 26 semanas de redução gradual de prednisona,  $p = 0,0059$  e PBO mais 52 semanas de redução gradual de prednisona  $p = 0,0081$ ].

As alterações dos escores FACIT – Fadiga entre o valor basal e a semana 52 foram calculadas para todos os grupos. As alterações médias [DP] dos escores foram as seguintes: tocilizumabe semanal mais 26 semanas 5,61 [10,115], tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas 1,81 [8,836], PBO mais 26 semanas 0,26 [10,702] e PBO mais 52 semanas -1,63 [6,753].

As alterações dos escores EQ5D entre o valor basal e a semana 52 foram tocilizumabe semanal mais 26 semanas 0,10 [0,198], tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas 0,05 [0,215], PBO mais 26 semanas 0,07 [0,293] e PBO mais 52 semanas -0,02 [0,159].

Escores mais elevados sinalizam melhora em FACIT-Fadiga e EQ5D.

#### **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.<sup>12</sup> 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  $\geq 30$  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 desfecho 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 desfecho. 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.<sup>13</sup>

**Tabela 10 – 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.

### **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.<sup>13</sup>

### **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.<sup>13</sup>

### **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  $\geq 10$  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.<sup>12</sup>

### **Artrite idiopática juvenil sistêmica – Actemra® SC<sup>22</sup>**

Um estudo de 52 semanas, aberto e multicêntrico para avaliar a farmacocinética / farmacodinâmica e a segurança, (WA28118), foi conduzido em pacientes pediátricos com AIJS, com idade dentre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea apropriada de tocilizumabe. O estudo alcançou perfis de farmacocinética/ farmacodinâmica e de segurança comparáveis ao regime de tocilizumabe IV.

Os pacientes elegíveis receberam doses de tocilizumabe de acordo com o peso corporal, sendo que pacientes com peso corporal  $\geq 30$  kg ( $n = 26$ ) receberam dose de 162mg de tocilizumabe a cada semana (QW) e pacientes com peso corporal abaixo de 30 kg ( $n = 25$ ) receberam dose de 162 mg de tocilizumabe a cada 10 dias ( $n = 8$ ) ou a cada duas semanas (Q2W) ( $n = 17$ ) por 52 semanas. Dos 51 pacientes, 26 (51%) eram virgens de tratamento com MTX e 25 (49%) já haviam recebido tocilizumabe IV e trocaram pelo tocilizumabe SC no período basal.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que o tocilizumabe SC melhorou todos os parâmetros exploratórios de eficácia, incluindo o Índice de Atividade da Doença – Artrite Juvenil (JADAS) – 71, para pacientes virgens de tratamento com tocilizumabe; e houve a manutenção de todos os parâmetros exploratórios de eficácia para os pacientes que trocaram o tratamento com tocilizumabe IV para o SC, durante todo curso do estudo para pacientes de ambos os grupos de peso corporal (abaixo de 30 kg e  $\geq 30$  kg).

## 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® RA 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 – Protocol WA22762. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumab SC versus tocilizumab IV in combination with traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report No. 1048410 – September 2012 (SC-I)
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 – Protocol NA25220. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumab SC versus placebo SC in combination with traditional disease-

modifying antirheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report No. 1050274 – December 2012 (SC-II)

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).
19. Clinical Study Report – WA19926 – A multi-center, randomized, double blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis. Roche Report No. 1050322 (April 2013) (CDS Vs 10.0)
20. Clinical Study Report - Study WA28119. A randomized, multi-center, double-blind placebo controlled Phase III superiority study conducted to assess the efficacy and safety of tocilizumab in patients with Giant Cell Arteritis. Roche Report No 1068326 – October 2016 (CDS Vs 12.0).
21. Clinical Study Report - Study WA28117. Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab following Subcutaneous Administration to Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Roche Report No 1060252 – November 2016.
22. Clinical Study Report - Study WA28118. A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab Following Subcutaneous Administration to Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Report No 1079841 - Dec 2017

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG<sub>1</sub>. Tocilizumabe liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mIL-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 em AR, foram observadas reduções rápidas na concentração sérica de proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e 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.

No estudo WA28119, foram observadas reduções rápidas semelhantes em PCR e VHS juntamente com aumentos discretos na concentração de hemoglobina corpuscular média.

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 e arterite de células gigantes mostraram um padrão semelhante na contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumabe.

#### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tocilizumabe caracteriza-se 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. Por causa da dependência da depuração total em relação às concentrações séricas de tocilizumabe, a meia-vida de 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 a depuração aparente e a presença de anticorpos antidroga.

#### Artrite Reumatoide

A farmacocinética em indivíduos saudáveis e pacientes com AR sugere que a farmacocinética (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. A  $C_{média}$  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  $ASC_{\tau}$ .

**Tabela 11 – Média  $\pm$  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
$C_{máx}$ (mcg/mL)	83,8 $\pm$ 23,1	182 $\pm$ 50,4	13,2 $\pm$ 8,8	49,8 $\pm$ 21,0
$C_{vale}$ (mcg/mL)	0,5 $\pm$ 1,5	15,9 $\pm$ 13,1	5,7 $\pm$ 6,8	43,0 $\pm$ 19,8
$C_{média}$ (mcg/mL)	17,8 $\pm$ 6,1	56,6 $\pm$ 19,3	10,2 $\pm$ 8,0	47,4 $\pm$ 20,5
Acúmulo $C_{máx}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Acúmulo $C_{vale}$	2,62	2,47	6,02	6,30
Acúmulo $C_{média}$ ou $ASC_{\tau}$ *	1,09	1,32	2,67	6,32

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

Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração 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 ( $C_{máx}$ ) 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. 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 SC 2/2 sem.

As taxas de acúmulo para ASC e  $C_{máx}$  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 da depuração não linear em concentrações mais baixas.

Para  $C_{máx}$ , mais de 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª infusão IV e depois da 12ª injeção SC e a 5ª injeção SC nos esquemas 1x/sem e 2/2 sem, respectivamente. Para  $ASC_{\tau}$  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 de 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 (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Por causa da dose constante empregada para administração SC de tocilizumabe, não são necessárias modificações por essa via de administração.

### Arterite de Células Gigantes (ACG)

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com ACG foi determinada usando um modelo PK populacional a partir da análise de um conjunto de dados composto de 149 pacientes com ACG tratados com 162 mg SC por semana ou com 162 mg SC em semanas alternadas. O modelo desenvolvido tinha a mesma estrutura que o modelo PK populacional desenvolvido antes, com base nos dados de pacientes com AR.

**Tabela 12 - Média ± DP prevista para parâmetros PK em estado de equilíbrio depois da administração SC em ACG**

Parâmetro PK de tocilizumabe	SC	
	162 mg Q2W	162 mg QW
C <sub>máx</sub> (mcg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C <sub>vale</sub> (mcg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C <sub>média</sub> (mcg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Acúmulo C <sub>máx</sub>	2,26	8,88
Acúmulo C <sub>vale</sub>	5,61	9,59
Acúmulo C <sub>média</sub> ou ASC <sub>τ</sub> *	2,81	10,91

\*τ = 2 semanas ou 1 semana para os dois regimes SC, respectivamente

O perfil em estado de equilíbrio depois de administração semanal de tocilizumabe foi quase constante, com muito pouca flutuação entre valores de vale e pico, enquanto que houve flutuações substanciais para a dose de tocilizumabe em semanas alternadas. Aproximadamente 90% do estado de equilíbrio (ASC<sub>τ</sub>) foi atingido na semana 14 nos grupos com administração em semanas alternadas e na semana 17, nos grupos com administração semanal.

### Artrite idiopática juvenil poliarticular

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com AIJP foi caracterizada por intermédio de análise farmacocinética populacional que incluiu 237 pacientes que foram tratados com 8 mg/kg IV a cada 4 semanas (pacientes pesando ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV a cada 4 semanas (pacientes pesando abaixo de 30 kg), 162 mg SC a cada 2 semanas (pacientes pesando ≥ 30 kg), ou 162 mg SC a cada 3 semanas (pacientes pesando abaixo de 30 kg).

**Tabela 13 – Média prevista ± DP de parâmetros PK em estado de equilíbrio após administração IV ou SC em pacientes AIJP**

Parâmetro PK TCZ	IV		SC	
	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W inferior a 30 kg	162 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	162 mg/kg Q3W inferior a 30 kg
C <sub>máx</sub> (µg/mL)	183 ± 42,3	168 ± 24,8	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C <sub>vale</sub> (µg/mL)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C <sub>média</sub> (µg/mL)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
C <sub>máx</sub> de acumulação	1,04	1,01	1,72	1,32
C <sub>vale</sub> de acumulação	2,22	1,43	3,58	2,08
C <sub>média</sub> de acumulação ou ASC <sub>τ</sub> *	1,16	1,05	2,04	1,46

\*τ = 4 semanas em regime IV, 2 semanas ou 3 semanas para os dois regimes SC, respectivamente.

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para a dose de 10 mg/kg (BW < 30 kg) e na semana 16 para a dose de 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Após a administração SC, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para ambos os regimes de 162 mg SC Q2W e Q3W.

### Artrite idiopática juvenil sistêmica

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com AIJS foi caracterizada pela análise de farmacocinética populacional, que incluiu 140 pacientes que foram tratados com 8mg/kg intravenoso a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal ≥ 30kg), 12 mg/kg IV a cada 2 semanas (Q2W)

(pacientes com peso corporal abaixo de 30 kg), 162 mg SC a cada semana (QW) (pacientes com peso corporal  $\geq 30$ kg) e 162 mg subcutâneo a cada 10 dias ou a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal abaixo 30 kg).

**Tabela 14 – Média  $\pm$  DP prevista para parâmetros PK em estado de equilíbrio após administração IV ou SC em AIJS**

Parâmetro PK de tocilizumabe	IV		SC	
	8 mg/kg Q2W $\geq 30$ kg	12 mg/kg Q2W abaixo de 30kg	162 mg QW $\geq 30$ kg	162mg Q2W abaixo de 30kg
$C_{\text{máx}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\text{vale}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{\text{média}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Acúmulo $C_{\text{máx}}$	1,42	1,37	3,66	1,88
Acúmulo $C_{\text{vale}}$	3,20	3,41	4,39	3,21
Acúmulo $C_{\text{média}}$ ou $ASC_{\tau}$ *	2,01	1,95	4,28	2,27

\* $\tau$  = 2 semanas para regimes IV, 1 ou 2 semanas para os dois regimes SC, respectivamente.

Após a dose IV, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 8 em ambos os regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas. Após a dose SC, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para ambos os regimes de dose de 162 mg, uma vez por semana e duas vezes por semana.

### Absorção

Depois da administração SC em pacientes com AR e ACG, a meia-vida de absorção foi em torno de 4 dias. A biodisponibilidade para a formulação SC foi 80%.

Em pacientes com ACG, os valores medianos de  $T_{\text{máx}}$  foram 3 dias depois da administração semanal de tocilizumabe e de 4,5 dias depois da administração de tocilizumabe em semanas alternadas.

Após a administração SC em pacientes com AIJP, a meia-vida de absorção foi de cerca de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC em pacientes com AIJP foi de 96%.

Após administração SC em pacientes com AIJS, a meia-vida de absorção foi em torno de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC foi de 95%.

### 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 com ACG, o volume central de distribuição foi de 4,09 litros, o volume periférico de distribuição foi 3,37 litros, resultando em um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 7,46 litros.

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 1,87 L, o volume de distribuição periférico foi de 2,14 L, resultando em um volume de distribuição de 4,01 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, 6,7 mL/h em pacientes com ACG, 5,8 mL/h em pacientes

pediátricos com AIJP e 5,7 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 da depuração 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 a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma  $t_{1/2}$  terminal de aproximadamente 21,5 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em pacientes com ACG, em estado de equilíbrio,  $t_{1/2}$  efetiva de tocilizumabe variou entre 18,3 e 18,9 dias para o esquema de 162 mg por semana e entre 4,2 e 7,9 dias para 162 mg em semanas alternadas. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma  $t_{1/2}$  efetiva de aproximadamente 32 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em crianças com AIJP, a meia-vida efetiva de **Actemra**<sup>®</sup> IV é de até 17 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal  $\geq$  30 kg ou dose de 10 mg/kg para peso corporal abaixo de 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de tocilizumabe em pacientes com AIJP é de até 10 dias para as duas categorias de peso corporal (regime Q2W para peso corporal  $\geq$  30 kg ou regime Q3W para peso corporal inferior a < 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio.

Em crianças com AIJS, a meia-vida efetiva de tocilizumabe IV é de até 16 dias para ambos regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas, durante o intervalo de dose no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de tocilizumabe em pacientes com AIJS é de até 14 dias para ambos os regimes, de 162 mg, a cada semana ou cada duas semanas, durante o intervalo de doses no estado de equilíbrio.

### **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 AR e ACG apresentava função renal normal ou insuficiência renal leve. Insuficiência renal leve (depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumabe.

Aproximadamente um terço dos pacientes no estudo WA28119 tiveram insuficiência renal moderada na linha de base (depuração de creatinina estimada de 30 – 59 mL/min). Nestes pacientes, nenhum impacto na exposição ao tocilizumabe foi notado.

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

#### **Outras populações especiais**

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

## **Segurança não-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.

### **Genotoxicidade**

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.

### **Toxicidade reprodutiva**

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

### **Outros**

Em um estudo de toxicidade embriofetal conduzido em macacos *Cynomolgus*, observou-se discreto aumento no risco de abortamento / óbito embriofetal 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**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula.

O tratamento com **Actemra**<sup>®</sup> 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, ACG, AIJP, AIJS 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 devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

### **- 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 “Características Farmacológicas - Mecanismo de ação”).

O tratamento com **Actemra**<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração de **Actemra**<sup>®</sup> 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, 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup>.

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

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, 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**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.

### **Hepatotoxicidade**

Observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento de tocilizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos, que são conhecidos por causar hepatotoxicidade (metotrexato, por exemplo), foram administrados em combinação com tocilizumabe.

Lesões hepáticas graves induzidas por medicamento, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia, foram observadas com tocilizumabe (vide item “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). A lesão hepática grave ocorreu entre 2 semanas e mais de 5 anos após o início do tratamento com tocilizumabe. Foram relatados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante de fígado.

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, ACG, AIJP e AIJS, as transaminases ALT / AST devem ser monitoradas a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente. Para modificações recomendadas de dose, incluindo a descontinuação do tratamento com tocilizumabe, com base nos níveis das transaminases hepáticas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

### **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**<sup>®</sup> é desconhecido até o momento, mas esclerose múltipla e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica foram relatadas raramente em estudos clínicos para artrite reumatoide.

### **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 (vide item “Reações Adversas”).

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com contagem baixa de neutrófilos, isto é, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 2.000/mm<sup>3</sup> (2 x 10<sup>9</sup>/L). O tratamento não é recomendado a pacientes com número absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm<sup>3</sup> (0,5 x 10<sup>9</sup>/L). Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos)

Na AR e ACG, 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 nos resultados de ANC, vide item “Posologia e Modo de usar”.

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

### **Trombocitopenia**

O tratamento com tocilizumabe foi associado 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 (vide item “Reações Adversas”).

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup> (100 x 10<sup>3</sup>/μL). O tratamento não é recomendado a pacientes com número de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>3</sup>/μL).

Na AR e ACG, 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 administração e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

### **Parâmetros lipídicos**

Elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol total, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram observadas (vide item “Reações Adversas”).

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.

### **- 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.

### **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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 Dextrostix 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. Em pacientes com ACG, não foi observado nenhum efeito acumulativo da dose de corticosteroides sobre a exposição a tocilizumabe.

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 / perfurocortantes**

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 esse recipiente fora do alcance de crianças.
- Deve-se evitar colocar material perfurocortante 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 perfurocortantes 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 adultos com ACG, tocilizumabe é administrado em injeção SC.

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

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

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

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

Avalie se o paciente é adequado para uso SC e oriente os pacientes a informarem um profissional de saúde se apresentarem quaisquer 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”).

### **Dose recomendada**

#### **Artrite reumatoide - Actemra® IV e SC**

Regime de dose intravenoso (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”).

#### Regime de dose subcutâneo (SC)

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

#### Esquecimento de dose

Se um paciente que administra **Actemra**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.

#### **Arterite de Células Gigantes (ACG) [exclusivamente formulação SC]**

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos com ACG é de 162 mg, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea, em combinação com um tratamento com redução gradual de dose de glicocorticoides. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente depois da descontinuação dos glicocorticoides.

No caso de pacientes que apresentam recidiva de ACG durante o tratamento com tocilizumabe, o médico deve considerar a reintrodução e / ou aumento gradual da dose dos glicocorticoides concomitantes (ou reinicie a terapia se já tiver sido descontinuada) de acordo com o melhor critério clínico / orientações de tratamento.

#### **Recomendações para Modificação de Dose para AR e ACG:**

##### *Anormalidades nas enzimas hepáticas*

<b>Valor laboratorial</b>	<b>Conduta</b>
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de DMARDs (AR) ou outros agentes imunomoduladores (ACG) concomitantes, se apropriado. Para pacientes com <b>Actemra</b> <sup>®</sup> 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 <b>Actemra</b> <sup>®</sup> intravenoso (AR somente) que apresentam aumentos persistentes das enzimas hepáticas dentro dessa faixa, reduzir a dose de 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 de 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*

<b>Valor laboratorial</b>	<b>Conduta</b>
Neutrófilos > 1.000/mm <sup>3</sup> (1x10 <sup>9</sup> /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm <sup>3</sup> (0,5 – 1 x 10 <sup>9</sup> /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando número absoluto de neutrófilos aumentar para > 1 x 10 <sup>9</sup> /L, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas

	alternadas e aumente a frequência para toda semana, se clinicamente adequado Para pacientes em tratamento com <b>Actemra</b> <sup>®</sup> intravenoso (AR somente), quando o número de neutrófilos aumentar para $> 1.000/\text{mm}^3$ ( $1 \times 10^9/\text{L}$ ), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ( $0,5 \times 10^9/\text{L}$ )	Descontinuar a administração de tocilizumabe

#### *Diminuição da contagem de plaquetas*

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a $100.000/\text{mm}^3$ ( $50 - 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	Interromper a administração de tocilizumabe  Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando o número de plaquetas for $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 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 <b>Actemra</b> <sup>®</sup> intravenoso (AR somente), quando a contagem de plaquetas aumentar para $> 100.000/\text{mm}^3$ ( $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
$< 50.000/\text{mm}^3$ ( $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	Descontinuar a administração de tocilizumabe

#### **Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) - Actemra<sup>®</sup> IV e SC**

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.

##### Regime de dose intravenoso (IV)

A dose recomendada de tocilizumabe IV 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.

##### Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJP é:

- 162 mg uma vez a cada três semanas para pacientes com menos de 30 kg,
- 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes  $\geq 30$  kg.

#### **Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) - Actemra<sup>®</sup> IV e SC**

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.

##### Regime de dose intravenoso (IV)

A dose recomendada de tocilizumabe IV 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.

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.

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJS é:

- 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes com peso corporal menor que 30 kg.
- 162 mg uma vez a cada semana em pacientes com peso corporal  $\geq$  30 kg.

### **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 e ACG. 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*

<b>Valor laboratorial</b>	<b>Conduta</b>
> 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 de 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*

<b>Valor laboratorial</b>	<b>Conduta</b>
Neutrófilos > 1.000/mm <sup>3</sup> (1x10 <sup>9</sup> /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm <sup>3</sup> (0,5 – 1 x 10 <sup>9</sup> /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm <sup>3</sup> (1 x 10 <sup>9</sup> /L), reintroduzir tocilizumabe
Neutrófilos < 500/mm <sup>3</sup> (0,5 x 10 <sup>9</sup> /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*

<b>Valor laboratorial</b>	<b>Conduta</b>
50.000 a 100.000/mm <sup>3</sup> (50 – 100 x 10 <sup>3</sup> /μL)	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a administração de tocilizumabe Quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm <sup>3</sup> , reintroduzir o tocilizumabe
< 50.000/mm <sup>3</sup> (50 x 10 <sup>3</sup> /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**

### **Artrite Reumatoide - Actemra® IV**

A formulação de tocilizumabe IV não se destina à administração subcutânea.

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. Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de **Actemra® IV**. Dispositivos de transferência de sistema fechado (*closed system transfer devices* - CSTD) não são recomendados para a preparação de **Actemra® IV**, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

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.

### **Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - 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. Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de **Actemra® IV**. Dispositivos de transferência de sistema fechado (*closed system transfer devices* - CSTD) não são recomendados para a preparação de **Actemra® IV**, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

#### **- Pacientes com $\geq 30$ 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.

## **Artrite Reumatoide, Arterite de Células Gigantes, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - Actemra® SC**

A formulação de tocilizumabe SC não se destina à administração intravenosa.

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. Um paciente pode se autoinjetar **Actemra® SC** somente se o médico determinar que é apropriado e o paciente concordar com o acompanhamento médico conforme necessário e que tenha sido treinado na técnica de injeção de forma adequada. 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.

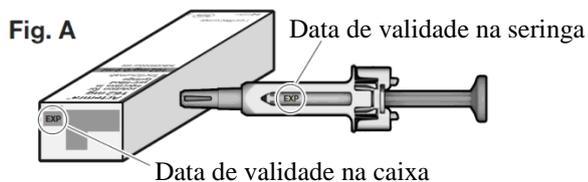
Pacientes que estejam em transição da terapia com tocilizumabe IV para a administração SC devem substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

Avalie a adequação do paciente ou dos pais/responsáveis para administração domiciliar SC e instrua o paciente ou os pais/responsáveis a informar ao profissional de saúde antes de administrar a próxima dose, se qualquer sintoma de reação alérgica ocorrer. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

### **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 (vide 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

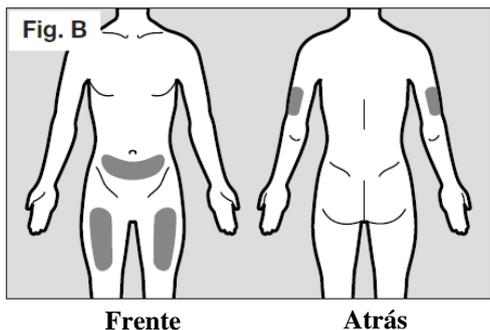
- Não remova a tampa da agulha antes do quinto passo.
- Coloque a seringa em uma superfície plana limpa e deixe que ela atinja a temperatura ambiente por cerca de 25 – 30 minutos. Não permitir que a seringa atinja a temperatura ambiente pode resultar em desconforto na injeção e pode ser difícil pressionar 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 abdome, abaixo do umbigo, com exceção da área de cinco centímetros diretamente ao redor do umbigo. (vide Fig. B)
- Caso um cuidador esteja administrando a injeção, a área externa da parte superior dos braços também pode ser utilizada. (vide Fig. B)

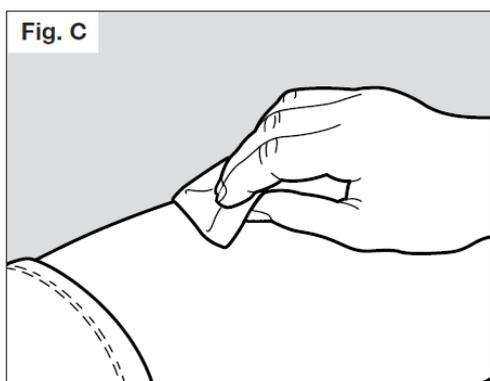


Frente

Atrás

■ = Locais de injeção

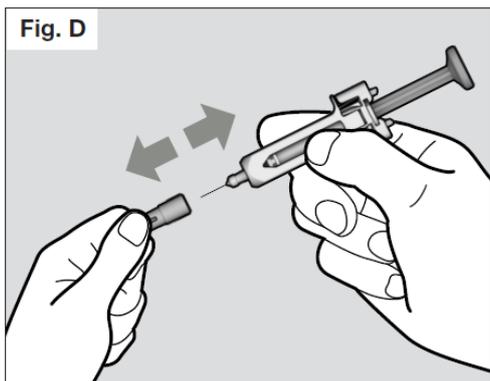
- Você deve usar um local diferente cada vez que for administrar uma injeção em você mesmo, pelo menos três centímetros da área que você utilizou na última injeção. Não injete em áreas que possam causar incômodo por um cinto ou faixa abdominal.
- Não injete em verrugas, em cicatrizes, em hematomas, ou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



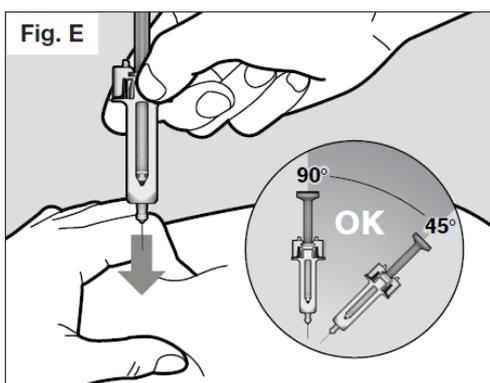
- Não toque na agulha nem deixe que ela toque em nenhuma superfície.
- É possível que você veja uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso é normal.
- Descarte a tampa da agulha em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes.

**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**

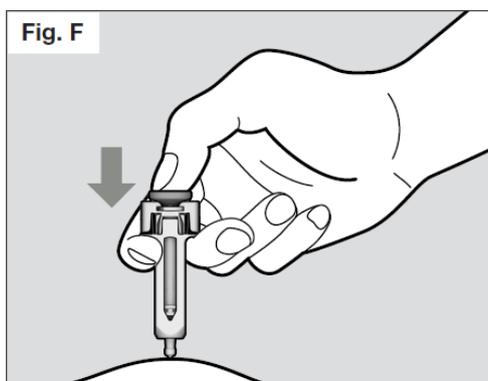
- Segure a seringa confortavelmente em sua mão.
- Para assegurar-se de que a agulha pode ser inserida corretamente sob a pele, faça uma prega de pele na área de injeção limpa com sua mão livre. Fazer uma prega na pele é importante para garantir que você está injetando sob a pele (no tecido adiposo), 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. (vide Fig. E).



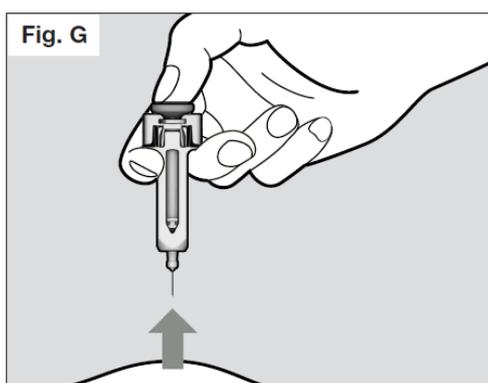
É importante escolher o ângulo correto para garantir que o medicamento seja injetado sob a pele. Do contrário, a injeção pode ser dolorosa e o medicamento pode não funcionar.

- Então mantenha a seringa na posição e solte a prega de pele.
- Injete lentamente todo o medicamento empurrando suavemente o êmbolo até o fim (vide 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

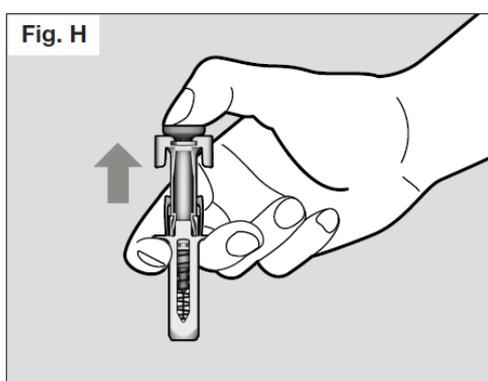
pressionado, o revestimento da agulha não se estenderá para cobrir a agulha quando esta for removida. Caso a agulha não esteja coberta, proceda com cautela e coloque a seringa em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos para evitar ferimentos com a agulha.



- Uma vez que o êmbolo estiver totalmente pressionado, continue pressionando-o para ter certeza de 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. (vide 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. (vide Fig. H)



- Caso 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

### **Instruções especiais de administração**

**Uso pediátrico:** a segurança e a eficácia de tocilizumabe IV e SC em pacientes com AIJP e AIJS menores de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

**Uso geriátrico:** 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 ou moderada. Tocilizumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

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 listadas pela classe de sistemas de órgãos do MedDRA de acordo com a importância clínica para o paciente. A categoria de frequência correspondente para cada RAM é baseada na seguinte convenção: muito comum  $\geq 1/10$ , comum  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  ou incomum  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ .

**Tabela 15 – Resumo das RAMs em pacientes tratados com tocilizumabe**

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

<b>Distúrbios renais</b>			Nefrolitíase
<b>Distúrbios endócrinos</b>			Hipotireoidismo

### **Descrição de reações adversas selecionadas de estudos clínicos**

#### **- 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, seps, 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.

### **Artrite reumatoide inicial**

O estudo VI (WA19926) avaliou 1.162 pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que eram virgens de tratamento com MTX e agentes biológicos. O perfil de segurança global observado nos pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que não haviam recebido tratamento prévio com MTX e agentes biológicos e que foram tratados com **Actemra**<sup>®</sup>, foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe (Tabela 5) (vide item “Resultados de Eficácia”).

### **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) grau 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 15) (vide item “Resultados de Eficácia”).

### **Estudos clínicos - pacientes tratados com Actemra<sup>®</sup> 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 (Tabela 15). 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  $1 \times 10^9/\text{L}$  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  $100.000 / \text{mm}^3$  ( $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 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  $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

#### **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.

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.

No estudo VI, pacientes adultos com artrite reumatoide inicial ativa (duração média da doença  $\leq 6$  meses), moderada a grave, virgens de tratamento com MTX, apresentaram mais elevações transitórias em ALT  $> 3 \times$  LSN, em comparação com a população controle total. Isso foi observado em ambos os grupos de pacientes tratados com tocilizumabe e nos pacientes tratados com MTX em monoterapia.

No Estudo WA25204, dos 1538 pacientes com AR moderada a grave (vide item “Resultados de Eficácia”) tratados com tocilizumabe, ocorreram elevações em ALT ou AST maiores que  $3 \times$  LSN em 5,3% e 2,2% pacientes, respectivamente. Um evento grave de hepatite induzida por medicamento com hiperbilirrubinemia foi relatado em associação ao tratamento com tocilizumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

#### *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 e 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.

### **Arterite de Células Gigantes**

A segurança de tocilizumabe subcutâneo foi estudada em um estudo Fase III (WA28119) incluindo 251 pacientes com ACG. A duração total em pacientes-anos na população total exposta foi de 138,5 pacientes-anos durante a fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo do estudo. O perfil de segurança total observado nos grupos de tratamento com tocilizumabe foi compatível com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe (vide Tabela 15) (vide item “Resultados de Eficácia”).

### **Infecções**

A taxa de eventos de infecção/infecção grave foi equilibrada entre os grupos de tocilizumabe semanal (200,2/9,7 eventos por 100 pacientes-anos) *versus* placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (156,0/4,2 eventos por 100 pacientes-anos) e placebo mais 52 semanas de redução gradual (210,2/12,5 eventos por 100 pacientes-anos).

### **Imunogenicidade**

A maioria de um total de 250 pacientes na população de segurança foi triada quanto à presença de anticorpos anti-TCZ e 92,2% a 98,0% dos pacientes dos 4 grupos de tratamentos foram qualificados como pacientes avaliáveis. Um paciente no grupo de TCZ semanal e 3 pacientes no grupo de TCZ em semanas alternadas desenvolveram anticorpos antimedicação (ADA) induzidos pelo tratamento com TCZ. Nenhum desses 4 pacientes apresentou anafilaxia, hipersensibilidade séria / clinicamente significativa ou reação no local da aplicação (RLA). O teste do efeito de anticorpos anti-TCZ no modelo de PK populacional confirmou a falta do efeito de ADAs sobre os parâmetros PK de tocilizumabe. Nenhum paciente que apresentou RLA após o tratamento com TCZ e nenhum paciente que descontinuou o tratamento devido à falta de resposta terapêutica desenvolveu ADA induzido pelo tratamento ou ADA com potencial neutralizante. De modo geral, a proporção de pacientes que desenvolveu ADA induzido pelo tratamento foi baixa entre os grupos de tratamento. Não foi observado nenhum efeito de ADA sobre a segurança, a eficácia ou a farmacocinética.

## Alterações laboratoriais

### **Alterações hematológicas**

#### **- Neutrófilos**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, ocorreu uma redução do número de neutrófilos abaixo de  $1 \times 10^9/L$  em 4% dos pacientes no grupo de tocilizumabe SC semanal. Isto não foi observado nos grupos com placebo mais redução gradual de prednisona.

#### **- Plaquetas**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, um paciente (1%, 1/100) no grupo com tocilizumabe SC semanal apresentou uma única ocorrência transitória de número de plaquetas diminuído abaixo de  $100 \times 10^3 / \mu L$  sem eventos hemorrágicos associados. Uma redução do número de plaquetas abaixo de  $100 \times 10^3 / \mu L$  não foi observada nos grupos placebo mais redução gradual de prednisona.

### **Elevações de enzimas hepáticas**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, ocorreu elevação de  $ALT \geq 3 \times LSN$  em 3% dos pacientes no grupo com tocilizumabe SC semanal em comparação com 2% no grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona e nenhum no grupo placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona. Uma elevação de  $AST > 3 LSN$  ocorreu em 1% dos pacientes no grupo de tocilizumabe SC semanal em comparação com nenhum paciente em qualquer dos grupos placebo mais redução gradual de prednisona.

### **Elevações de parâmetros lipídicos**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, 29% dos pacientes apresentaram elevações em colesterol total acima de 6,2 mmol/l (240 mg/dL), sendo que 12% apresentaram uma elevação de LDL até  $\geq 4,1$  mmol/L (160 mg/dL) no grupo com tocilizumabe SC 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 16 – Resumo das RAMs em pacientes com AIJP e AIJS recebendo tocilizumabe IV 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 <sup>1</sup> , AIJS <sup>2</sup>	
Distúrbios do sistema nervoso				
	Cefaleia	AIJP	AIJS	
Laboratoriais				
	Aumento das		AIJP	

transaminases hepáticas			
Diminuição na contagem de neutrófilos	AIJS	AIJP	
Diminuição da contagem de plaquetas		AIJS	AIJP
Aumento do colesterol		AIJS	AIJP

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

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

### **Artrite idiopática juvenil poliarticular**

O perfil de segurança de tocilizumabe foi estudado em 240 pacientes pediátricos com AIJP. No estudo WA19977, 188 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e no estudo WA28117, 52 pacientes (1 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe SC. O total de pacientes com AIJP expostos a tocilizumabe com relação ao total da população exposta foi de 184,4 pacientes / ano para tocilizumabe IV e 50,4 pacientes / ano para tocilizumabe SC. Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com AIJP foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe com exceção das reações no local de aplicação (Tabela 15). Uma maior frequência de coesões no local de aplicação foi experimentada por pacientes com AIJP após injeções de tocilizumabe SC em comparação com pacientes adultos com AR.

### **Infecções**

Infecções são os eventos mais comumente observadas em AIJP. A taxa de infecções em AIJP IV 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%). A taxa de infecção em pacientes com AIJP tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes com AIJP tratados com tocilizumabe IV.

### **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 com tocilizumabe IV. 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.

### **Reações no local de aplicação**

Um total de 28,8% (15/52) dos pacientes com AIJP apresentaram reações no local de aplicação com tocilizumabe SC. Estas reações no local de aplicação ocorreram em 44% dos pacientes com  $\geq$  30 kg em comparação com 14,8% dos pacientes abaixo de 30 kg. As reações no local de aplicação mais comuns foram eritema, inchaço, hematoma, dor e prurido. Todas as reações no local de aplicação relatadas foram eventos não graves de grau 1 e nenhuma das reações no local de aplicação exigiu a retirada do paciente do tratamento ou a interrupção da dose.

## **Imunogenicidade**

Nos dois estudos em pacientes com AIJP, um total de quatro pacientes (0,5% [1/188] no estudo IV WA19977 e 5,8% [3/52] no estudo SC WA28117 desenvolveu anticorpos neutralizantes anti-tocilizumabe positivos sem desenvolver uma reação de hipersensibilidade grave ou clinicamente significativa. Destes 4 pacientes, 2 posteriormente foram excluídos do estudo. Não foi observada correlação entre o desenvolvimento do anticorpo e a resposta clínica ou eventos adversos.

## **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 tratados com tocilizumabe IV e 15,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

#### **- Plaquetas**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe a diminuição na contagem de plaquetas para  $\leq 50 \times 10^3 / \mu L$  ocorreu em 1% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV sem eventos de sangramento associados e em nenhum paciente tratado com tocilizumabe SC.

### **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 tratados com tocilizumabe IV, em 9,6% e 3,8% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC, respectivamente.

### **Elevações de parâmetros lipídicos**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta a tocilizumabe IV no estudo WA19977, 3,4% e 10,4% dos pacientes apresentaram elevação pós-basal do seu valor de LDL-colesterol para  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  e valor de colesterol total para  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  em qualquer momento durante o tratamento do estudo, respectivamente. No estudo WA28117 com tocilizumabe SC, 14,3% e 12,8% dos pacientes apresentaram elevação pós-basal do valor de LDL-colesterol para  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  e valor de colesterol total para  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  em qualquer momento durante o tratamento do estudo, respectivamente.

## **Artrite idiopática juvenil sistêmica**

O perfil de segurança de tocilizumabe em AIJS foi estudado em 163 pacientes pediátricos. No estudo WA18221 (estudo de 12 semanas, de extensão e longa duração), 112 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e, no estudo WA28118 (estudo de 52 semanas), 51 pacientes (1 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe SC. Em geral, as reações adversas apresentadas nos pacientes com AIJS foram semelhantes às apresentadas nos pacientes com AR.

## **Infecções**

Na 12ª semana do estudo controlado (WA18221), a taxa de todas as infecções no grupo tocilizumabe IV 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 (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 IV foi de 11,5 por 100 pacientes/ano. No estudo de extensão aberto, 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.

A taxa de infecção em pacientes com AIJS tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes com AIJS tratados com tocilizumabe IV.

## **Reações de infusão**

Reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão com tocilizumabe IV. Para pacientes com AIJS, no estudo clínico controlado (estudo WA18221) 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 IV 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 IV que requereram a descontinuação do tratamento foram relatadas em 1 dos 112 pacientes (< 1%) tratados com tocilizumabe IV durante as partes controladas e abertas do estudo clínico.

### **Reação no local da injeção**

No estudo WA28118, o total de 41,2% (21/51) dos pacientes com AIJS apresentaram reações no local de injeção com tocilizumabe SC. As reações no local de injeção mais comuns foram eritema, prurido, dor e inchaço no local de injeção. A maioria das reações no local de injeção reportadas foram eventos de grau 1 e todas as reações no local de injeção reportadas foram não-sérias e nenhuma das reações no local de injeção requereram a retirada do paciente do tratamento ou interrupção da dose.

### **Imunogenicidade**

No estudo WA18221, 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.

No estudo WA28118, 46 dos 51 pacientes (90,2%), testados para anticorpos anti-tocilizumabe na linha de base tiveram pelo menos o resultado de um teste pós-linha basal. Nenhum paciente desenvolveu resultados positivos a anticorpos anti-tocilizumabe após o período basal.

### **Alterações laboratoriais**

#### **Alterações hematológicas**

##### **- Neutrófilos**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de  $1 \times 10^9/L$  em 7% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV e em nenhum no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de  $1 \times 10^9/L$  em 15% do grupo que utilizava tocilizumabe IV.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), a contagem de neutrófilos diminuiu para menos de  $1 \times 10^9/L$  em 23,5% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

##### **- Plaquetas**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas (estudo WA18221), 3% dos pacientes no grupo que utilizava placebo e 1% no grupo que utilizava tocilizumabe IV tiveram diminuição na contagem de plaquetas para  $\leq 100 \times 10^3/\mu L$ .

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de plaquetas para  $\leq 100 \times 10^3/\mu L$  em 3% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV, sem eventos de sangramento associados.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), diminuições na contagem de plaquetas abaixo de  $100 \times 10^3/\mu L$  ocorreram em 2% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

#### **Elevações de enzimas hepáticas**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado (estudo WA18221), ocorreu elevação de ALT ou AST de  $\geq 3 \times LSN$  em 5% e 3% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe IV e 0% no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu elevação de ALT ou AST de  $\geq 3 \times LSN$  em 12% e 4% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe IV.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), ocorreu elevação de ALT ou AST de  $\geq 3 \times LSN$  em 9,8% e 4,0% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC, respectivamente.

### Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas (WA18221), 13,4% e 33,3% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL  $\geq$  130mg/dL e nos valores do colesterol total  $\geq$  200 mg/dL pós-linha basal, respectivamente.

No estudo de extensão aberto (WA18221), 13,2% e 27,7% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL  $\geq$  130mg/dL e nos valores do colesterol total  $\geq$  200 mg/dL pós-linha basal, respectivamente.

No estudo aberto de 52 semanas (WA28118), 23,4% e 35,4% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL  $\geq$  130mg/dL e nos valores do colesterol total  $\geq$  200 mg/dL pós-linha basal, respectivamente.

### Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com tocilizumabe (Tabela 17) com base em relatos de casos espontâneos, casos de literatura e casos de programas de estudo não intervencionais. As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito frequente ( $\geq$ 1 / 10); comum ( $\geq$ 1 / 100 a  $<$ 1/10); incomum ( $\geq$ 1 / 1.000 a  $<$ 1/100); raro ( $\geq$ 1 / 10.000 a  $<$ 1 / 1.000); muito raro ( $<$ 1 / 10.000).

**Tabela 17 – Reações adversas da experiência pós-comercialização**

<b>Reação Adversa (MedDRA)</b>	<b>Incidência<sup>4</sup></b>	<b>Categoria de frequência</b>
<b>Distúrbios do sistema imune</b>		
Anafilaxia (fatal) <sup>1,2</sup>	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>		
Síndrome de Stevens-Johnson <sup>3</sup>	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>		
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 pacientes-anos	<u>Comum</u>
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		
Lesão hepática induzida por medicamento	0,027 por 100 pacientes-anos	<u>Rara</u>
Hepatite	0,035 por 100 pacientes-anos	<u>Rara</u>
Insuficiência hepática	0,004 por 100 pacientes-anos	<u>Muito rara</u>
Icterícia <sup>3</sup>	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>

<sup>1</sup> Vide item “Contraindicações”

<sup>2</sup> Vide item “Advertências e Precauções”

<sup>3</sup> Essa reação adversa foi identificada por meio de vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95%, calculado com base no número total de pacientes expostos à TCZ em ensaios clínicos.

<sup>4</sup> Taxa de incidência calculada com base em todos os dados de exposição obtidos a partir de estudos clínicos concluídos relevantes para todas as indicações.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### 10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose de Actemra<sup>®</sup> 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 por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão  
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

**Actemra® SC**

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

Importado por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2.020 – CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ  
CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)**



**ACTEMRA® IV – SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO É DE USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/01/2021.**



CDS 20.0\_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	20/03/13	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	14/05/13	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas	VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações Adversas VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
22/10/2014	0952948/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2012	0558474/12-4	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	20/10/14	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
14/09/2015	0816536/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4	-Inclusão da Via de Administração -Inclusão de Nova Concentração -Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo -Inclusão do Local	17/08/15	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	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

				0238113/13-3 0238108/13-7 0238129/13-0	de Fabricação do Produto a Granel -Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária -Inclusão de Acondicionamento Primário		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		
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	17/08/15 (aditado em 14/09/15)	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	VP (Intravenoso – IV) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  VP (Subcutâneo – SC) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este	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

							medicamento pode me causar? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
13/01/2017	0067137/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2017	0067137/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 6. Como devo usar este medicamento? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar	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
24/03/2017	0476447/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	0476447/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
19/09/2017	1998944/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	1218872/16-7	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	21/08/17	<b>VP</b> 1. Para que este medicamento é indicado? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS</b> 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas	VP/VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

09/10/2017	2092712/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2016	2661752/16-3	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	18/09/17	<p><b>VPS</b></p> <p>1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas</p> <p><b>VP</b></p> <p>1. Para que este medicamento é indicado? (SC) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? (SC) 6. Como devo usar este medicamento? (SC e IV) 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? (SC e IV)</p>	VP/VPS	<p>SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha</p> <p>IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 MI</p>
12/12/2017	2275666/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2017	2275666/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	<p><b>VP</b></p> <p>Apresentações</p>	VP	<p>SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha</p>
19/10/2018	1015266/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1015266/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	<p><b>VPS</b></p> <p>5. Advertências e precauções 9. Reações adversas</p> <p><b>VP</b></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VPS/VP	<p>SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha</p> <p>IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL</p>
20/02/19	0161592/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1) 13/11/17 2) 16/04/18	1) 2202464/17-6 2) 0299495/18-0	1) Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País (AIJP SC) 2) Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	1) 21/01/19 2) 21/01/19	<p><b>VPS</b></p> <p>1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas</p>	VPS/VP	<p>SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha</p> <p>IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL</p>

					(AIJS SC)		<b>VP</b> 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		ou 200 mg/10 mL
12/04/19	0333695/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/19	0333695/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/19	<b>VPS</b> 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas  <b>VP</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha  IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
12/09/19	2159275/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/19	2159275/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/19	<b>VPS</b> 5. Advertências e precauções  <b>VP</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha  IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
03/10/19	2319944/19-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/18	1017254/18-8	Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	21/09/19	<b>VPS</b> 3. Característica Farmacológicas	VPS	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha  IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
18/12/19	3500279/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/19	3500279/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/19	<b>VPS</b> 9. Reações Adversas	VPS	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha  IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

27/05/2020	1668428/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	1668428/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	<b>VPS</b> Apresentações  <b>VP (Intravenoso)</b> Apresentações	VPS/VP	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
27/05/2020	1669794/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	1669794/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	<b>VPS</b> Apresentações	VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
11/11/2020	3964727/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	18/05/2020	1570114/20-0	Alteração menor de excipiente do produto terminado	19/10/2020	Composição	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
13/01/2021	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	13/01/2021	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2021	<b>VPS</b> 8. Posologia e modo de usar  <b>VPS/VP</b> - Dizeres legais (versão e data de aprovação)	VP/VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL  SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

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