

Actemra[®]

(tocilizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável concentrada para diluição para infusão

80 mg/4 mL e 200 mg/10 mL

Medicamento Biológico Antirreumático Modificador da Doença

APRESENTAÇÕES

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

INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

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.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide (AR)

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

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

Actemra® é indicado para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos, independentemente da duração da doença, de fator reumatoide positivo ou negativo e de tratamento pregresso ou uso combinado de outros medicamentos para AR (DMARDs não biológicos e biológicos). Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e / ou outros DMARDs em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis, incluindo DMARDs não biológicos e biológicos, como os antagonistas de TNF, bem como em pacientes com AR inicial ou que nunca fizeram uso de MTX ou outros DMARDs.

Em pacientes com AR em atividade em diversas articulações, considerar o uso de, pelo menos, um medicamento antirreumático antes de iniciar o tratamento com **Actemra®**.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP)

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)

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite reumatoide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	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	
Porcentagem de resposta	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
ACR 20										
Semana 24	70% ***	52%	56% ***	27%	59% ***	26%	61% ***	24%	50% ***	10%
Semana 52			56% ***	25%						
ACR 50										
Semana 24	44% **	33%	32% ***	10%	44% ***	11%	38% ***	9%	29% ***	4%
Semana 52			36% ***	10%						
ACR 70										
Semana 24	28% **	15%	13% ***	2%	22% ***	2%	21% ***	3%	12% **	1%

Semana 52			20%***	4%						
MCR [†] na semana 52			7%	1%						

TCZ = tocilizumabe.

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

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

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

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

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

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

	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMAR D N = 803	Placebo + DMAR D N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Place bo + MTX N = 158
Mudança no DAS 28 [média (média ajustada (EP))]										
Semana 24	-3,31 (0,12)	-2,05 (0,12)	-3,11 (0,09)***	-1,45 (0,11)	-3,43 (0,12)** *	-1,55 (0,15)	-3,17 (0,07)** *	-1,16 (0,09)	-3,16 (0,14) ***	-0,95 (0,22)
Resposta DAS < 2,6 (%)										
Semana 24	33,6%	12,1%	≠33,3%***	3,8%	27,5%** *	0,8%	30,2%** *	3,4%	30,1% ***	1,6%
Resposta EULAR (%)										
Nenhuma	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Boa [†]	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = tocilizumabe.

[†] Valor de p comparado entre todas as categorias EULAR.

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

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

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

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

Resposta clínica maior

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

Resposta radiográfica - Actemra® administrado por via intravenosa

No estudo II¹⁰, em pacientes com resposta inadequada ao MTX, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como mudanças no escore de Sharp modificado e seus componentes e nos escores de erosão e de estreitamento do espaço articular. Foi demonstrada inibição do dano articular, com progressão radiográfica significativamente menor nos pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com os controles (Tabela 3).

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

Tabela 3 – Alterações radiográficas médias nas semanas 52 e 104 do estudo II^{10, 11}

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumabe

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

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

Após 1 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 2 anos de tratamento (83%). Noventa e três por cento (93%) dos pacientes não tiveram nenhuma progressão entre as semanas 52 e 104.¹¹

Qualidade de vida – Actemra® administrado por via intravenosa

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 nos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (monoterapia ou combinação com DMARDs), em comparação com pacientes tratados com MTX / DMARDs (Tabela 4).

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 > 0,25) foi significativamente maior que nos pacientes tratados com placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷ Durante o período aberto do Estudo II, a melhora da função física se manteve por até dois anos.¹¹

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

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

TCZ = tocilizumabe

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

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

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

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

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

Avaliações laboratoriais

O tratamento com 8 mg/kg de tocilizumabe associado a DMARD / MTX ou em monoterapia resultou em melhora estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina, em comparação com placebo + MTX / DMARD (p < 0,0001) na semana 24. A melhora máxima foi observada em pacientes com anemia crônica associada à AR; os níveis médios de hemoglobina aumentaram na semana 2 e permaneceram dentro do intervalo de normalidade até a semana 24.

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

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

Monoterapia: tocilizumabe *versus* adalimumabe

O estudo WA19924 avaliou 326 pacientes com AR, intolerantes ao MTX ou para os quais a continuação do tratamento com MTX foi considerada inadequada. Os pacientes no braço tocilizumabe receberam uma infusão intravenosa (IV) de tocilizumabe (8 mg / kg) a cada 4 semanas e uma injeção subcutânea de

placebo (SC) a cada 2 semanas. Os pacientes no braço adalimumabe receberam uma injeção de adalimumabe SC (40 mg) a cada 2 semanas, além de uma infusão de placebo IV a cada 4 semanas.¹⁴ Um efeito estatisticamente superior no tratamento foi observado a favor de tocilizumabe em relação à adalimumabe no controle da atividade da doença do basal até a semana 24 para o *endpoint* primário de alteração do DAS 28 e para todos os *endpoints* secundários (Tabela 5).¹⁴

Tabela 5 - Resultados de eficácia para o Estudo WA 19924

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

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

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A eficácia de tocilizumabe foi avaliada em um estudo de três partes, incluindo 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, 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 durante 4 doses. Os pacientes com < 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, durante 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 cego (Parte II) do estudo. Na Parte II, os pacientes foram randomizados para tocilizumabe (mesma dose recebida na Parte I) ou placebo em uma proporção de 1:1, estratificados por utilização concorrente de metotrexato e utilização de corticosteroides simultâneos. Cada paciente continuou na Parte II do estudo até a semana 40 ou até que o paciente preenchesse um critério de agudização pelo ACR-Pedi 30 (em relação à semana 16) e qualificado para saída.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR-Pedi 30 na semana 40 relativo a semana 16. Quarenta e oito por cento (48,1%, 39/81) dos pacientes tratados com placebo comparado com 25,6% (21/82) dos pacientes tratados com TCZ apresentaram um *flare*. Estas 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.¹²

Tabela 5 – 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 vs. placebo

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica

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

O *endpoint* primário foi a proporção de pacientes com, pelo menos, 30% de melhora nos critérios da medida ACR para AIJ (ACR-AIJ 30) na semana 12 e ausência de febre (sem registro de temperatura ≥ 37,5 °C nos 7 dias precedentes). Oitenta e cinco por cento (64/75) dos pacientes tratados com TCZ e 24,3% (9/37) dos pacientes tratados com placebo alcançaram esse *endpoint*. Essas proporções são altas e significativamente diferentes (p < 0,0001).

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

Tabela 6 - 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 ≥ 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 nos pacientes tratados com tocilizumabe na semana 12, em comparação com pacientes do grupo que utilizava placebo. A mudança média ajustada na escala visual analógica (EVA) de dor após a semana 12 do tratamento com tocilizumabe foi uma redução de 41 pontos em uma escala de 0 - 100, comparada à redução de 1 para pacientes do grupo que utilizava placebo (p < 0,0001).

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

Redução de corticosteroide

Dos 31 pacientes do grupo placebo e 70 do grupo tocilizumabe que receberam corticosteroides orais na linha de base, 8 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 recebendo tocilizumabe *versus* 1 (3%) dos pacientes do grupo placebo foram capazes de reduzir a dose de corticosteroide em, pelo menos, 20%, sem apresentar agudização da doença ou ocorrência de sintomas

sistêmicos na semana 12 ($p = 0,028$). Reduções nos corticosteroides continuaram, com 44 dos pacientes livres de corticosteroides orais, na semana 44, mantendo as respostas ACR.¹³

Qualidade de vida

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

Parâmetros laboratoriais

Cinquenta dos 75 (67%) dos pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram hemoglobina $< \text{LLN}$ 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 $< \text{LLN}$ 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 $\geq 10 \text{ g/L}$ na semana 6 *versus* 1 (3%) paciente do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$).

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

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

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – WA17824. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab monotherapy, versus methotrexate (MTX) monotherapy, in patients with active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1027142 / October 2007.
2. Clinical Study Report – WA17823. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate (MTX), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA). Research Report No. 1026620 / October 2007.
3. Clinical Study Report – WA17822. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1025102 / May 2007.
4. Clinical Study Report – WA18063. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy. Research Report No. 1025373 / October 2007.
5. Clinical Study Report – WA18062. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy. Research Report No. 1025583 / October 2007.
6. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.3, Effect of Extrinsic Factors on the Pharmacokinetics of Tocilizumab.
7. Actemra® PRA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.2, Comparison of Efficacy Results of all Studies.
8. Clinical Study Report – 1025589. Protocols WA18695 and WA18696: Long-Term Extension Study of Safety During Treatment with Tocilizumab (MRA) in Patients Completing Treatment in MRA Core Studies (Interim analysis, data cut April 20, 2007). Research Report No. 1025589 / November 2007
9. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Section 3.0, Clinical Laboratory Evaluations.
10. Clinical study report – WA17823: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo in

combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Clinical Study Report for data up to 52 weeks. Roche Report 1029115.

11. Clinical Study Report – WA17823 2-year data: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report Number 1032160.
12. Clinical Study Report – WA18221: A 12-week randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2-arm study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA); with a 92-week single arm open-label extension to examine the long term use of tocilizumab, followed by a 3 year open label continuation of the study to examine the long term use of tocilizumab. Report No 1035146. June 2010. (CDS Vs 5.0).
13. Actemra sJIA Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. September 2010. (CDS Vs 5.0).
14. Clinical Study Report - WA19924 - A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis - Report No 1048572 - July 2012. (CDS Vs 8.0).
15. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Report No 1045083 – May 2012. (CDS Vs 7.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG₁. O tocilizumabe liga-se especificamente 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, foram observadas reduções rápidas na concentração sérica de proteína C reativa (PCR), amiloide A sérico e na velocidade de hemossedimentação (VHS). Foram observadas elevações nos níveis de hemoglobina, por meio dos efeitos de tocilizumabe na produção de hepcidina estimulada pela IL-6, aumentando, assim, a disponibilidade de ferro. Em indivíduos saudáveis que receberam tocilizumabe em doses de 2 a 28 mg/kg, a contagem absoluta de neutrófilos atingiu seu nível mais baixo de três a cinco dias após a administração. Posteriormente, a contagem de neutrófilos retornou para o seu nível basal de forma dose dependente. Pacientes com artrite reumatoide mostraram um padrão semelhante na contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

Artrite reumatoide

A farmacocinética de tocilizumabe foi determinada por meio de análise farmacocinética populacional de um banco de dados composto de 1.793 pacientes com artrite reumatoide tratados com infusão de 4 ou 8 mg/kg de TCZ durante uma hora, a cada quatro semanas, durante 24 semanas.

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumabe não se modificaram com o tempo. Observou-se aumento acima do proporcional à dose na área sob a curva (ASC) e na concentração mínima (C_{\min}), com doses de 4 e 8 mg/kg a cada quatro semanas. A concentração máxima (C_{\max}) observada aumentou proporcionalmente à dose. No estado de equilíbrio, a ASC prevista e a C_{\min} foram, respectivamente, 2,7 e 6,5 vezes maiores com 8 mg/kg que com 4 mg/kg.

Os seguintes parâmetros são válidos para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumabe administrada a cada quatro semanas: a ASC média prevista (\pm DP), C_{\min} e C_{\max} de tocilizumabe no estado de equilíbrio foram $35.000 \pm$

15.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $9,74 \pm 10,5 \mu\text{g/mL}$ e $183 \pm 85,6 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. As taxas de acúmulo da ASC e de $C_{\text{máx}}$ foram pequenas: 1,22 e 1,06, respectivamente. A taxa de acúmulo foi maior para $C_{\text{mín}}$ (2,35), o que é esperado com base na contribuição da depuração não linear para concentrações menores. O estado de equilíbrio foi atingido depois da primeira administração e depois de 8 e 20 semanas para $C_{\text{máx}}$, ASC e $C_{\text{mín}}$, respectivamente.

Os parâmetros AUC, $C_{\text{mín}}$ e $C_{\text{máx}}$ de tocilizumabe aumentaram com o aumento do peso corporal. Para peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, as médias previstas de AUC, $C_{\text{mín}}$ e $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio (média \pm DP) de tocilizumabe foram $55.500 \pm 14.100 \text{ mcg}\cdot\text{h/mL}$, $19,0 \pm 12,0 \text{ mcg/mL}$ e $269 \pm 57 \text{ mcg/mL}$, respectivamente, valores estes superiores aos valores médios de exposição para a população de pacientes. Portanto, doses de tocilizumabe superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com peso $\geq 100 \text{ kg}$ (vide item “Posologia”).

Os parâmetros a seguir são válidos para a dose de 4 mg/kg de tocilizumabe administrada a cada quatro semanas. A média prevista para o estado de equilíbrio (\pm DP), AUC, $C_{\text{mín}}$ e $C_{\text{máx}}$ de tocilizumabe foram, respectivamente, $1.300 \pm 5.800 \text{ mcg}\cdot\text{h/mL}$, $1,49 \pm 2,13 \text{ mcg/mL}$ e $88,3 \pm 41,4 \text{ mcg/mL}$. As taxas cumulativas da AUC e $C_{\text{máx}}$ foram pequenas, 1,11 e 1,02, respectivamente. A taxa cumulativa foi maior para $C_{\text{mín}}$ (1,96). O estado de equilíbrio foi alcançado após a primeira administração para $C_{\text{máx}}$ e AUC, respectivamente, e após 16 semanas para $C_{\text{mín}}$.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

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

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

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica

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

Distribuição

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

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

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

Eliminação

A depuração total de tocilizumabe depende de sua concentração no sangue e resulta da soma das depurações lineares e não lineares. A depuração linear estimada pela análise farmacocinética populacional foi de 12,5 mL/h nos pacientes com AR, 5,8 mL/h em pacientes pediátricos com AIJP e 7,1 mL/h em pacientes pediátricos com AIJS. A depuração não linear, dependente da concentração, desempenha um papel importante quando as concentrações de tocilizumabe são baixas. Quando a via de depuração não linear está saturada, isto é, com concentrações mais altas de tocilizumabe, a depuração é determinada principalmente pela depuração linear.

A meia-vida de tocilizumabe na artrite reumatoide é concentração dependente. 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.

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

Em crianças com AIJS, a meia-vida de tocilizumabe é de até 23 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal ≥ 30 kg ou dose de 12 mg/kg para peso corporal de < 30 kg) na semana 12.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Na análise de farmacocinética populacional, a maioria dos pacientes com artrite reumatoide apresentava função renal normal ou insuficiência renal leve. Insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina pela fórmula de Cockcroft-Gault < 80 mL/min e ≥ 50 mL/min) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumabe.

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

Outras populações especiais

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

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

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

Mutagenicidade

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

Comprometimento da fertilidade

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

Teratogenicidade

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

Outros

Em um estudo de toxicidade embrionária conduzido em macacos *Cynomolgus*, observou-se discreto aumento no risco de abortamento / óbito embrionário após exposição sistêmica elevada (> 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Actemra[®] não deve ser utilizado em combinação com outros DMARDs biológicos para artrite reumatoide. O tratamento com **Actemra**[®] não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) 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 através da inibição da IL-6 (vide item “Mecanismo de ação”).

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

Recomenda-se vigilância para detecção, em tempo hábil, de infecções graves em pacientes sob tratamento com biológicos para AR moderada a grave, AIJP ou AIJS, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem estar reduzidos em consequência da supressão da reação de fase aguda. Os pacientes e os responsáveis por crianças com AIJP ou AIJS 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 com AR. Tocilizumabe 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 para artrite reumatoide, AIJP ou AIJS, os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe.

Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas

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

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

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

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

Reações de hipersensibilidade

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

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

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

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

Reativação viral

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

Distúrbios desmielinizantes

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

Doença cardiovascular

Tendo em vista a ocorrência de cardiopatias nos estudos clínicos, deve-se observar as condições clínicas do paciente e realizar periodicamente eletrocardiograma, ecocardiograma, análises de sangue. Ao administrar **Actemra®** a pacientes que apresentam complicações cardiovasculares, deve-se realizar eletrocardiograma periodicamente.

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.

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

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

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.

Exames laboratoriais

Artrite reumatoide, AIJP e AIJS

Neutropenia

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

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

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia [(número absoluto de neutrófilos $< 2.000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$))]. O tratamento não é recomendado a pacientes com número absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$). Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos).

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

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

Trombocitopenia

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

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$). O tratamento não é recomendado a pacientes com número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^3/\mu\text{L}$).

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

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

Elevação das transaminases hepáticas

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

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

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

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

Parâmetros lipídicos

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

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

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

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

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

Advertências para populações especiais

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Análises farmacocinéticas populacionais não detectaram efeito do metotrexato, de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides na depuração de 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.

Tocilizumabe não foi estudado em combinação com outros DMARDs biológicos.

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® 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: 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

Este medicamento possui prazo de validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

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.

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Via de administração: infusão intravenosa

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.

Artrite reumatoide:

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênios, 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 e AIJS ≥ 30 kg:

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênios, 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 < 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. Este 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 < 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.

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

Posologia**Geral****Artrite reumatoide**

A dose recomendada de **Actemra**® para 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.

Recomenda-se que a infusão intravenosa de tocilizumabe ocorra em, aproximadamente, 1 hora.

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

Modificações na dosagem*Anormalidades nas enzimas hepáticas*

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

LSN: Limite Superior da Normalidade

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes em tratamento com Actemra ® intravenoso, quando o número de

(0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes em tratamento com Actemra ® intravenoso, quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/mm ³ (100 x 10 ³ /μL), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP)

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJP é:

- 10 mg/kg para pacientes < 30 kg,
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg,

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS)

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJS é:

- 12 mg/kg para pacientes < 30 kg;
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg,

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

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

Tocilizumabe é recomendado para infusão intravenosa durante 1 hora.

Recomendações para modificação de dose para AIJP e AIJS

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

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX se apropriado Para aumentos persistentes dentro dessa faixa, interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO)
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a dose do tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN

> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente
----------	--

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L), reintroduzir tocilizumabe
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição da contagem de plaquetas

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

Instruções especiais de administração

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

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

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve.

Tocilizumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Artrite reumatoide

A segurança de tocilizumabe tem sido avaliada em 5 estudos fase III duplos-cegos controlados e seus respectivos períodos de extensão. A população global de controle inclui todos os pacientes das fases duplos-cegos 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 4 dos estudos foi de seis meses, e, em 1 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/outra 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.

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

Tabela 7 - Resumo das RAMs em pacientes com artrite reumatoide da população total de controle que receberam tocilizumabe em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs

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

Infecções

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

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

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

Perfuração gastrointestinal

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

Reações à infusão

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

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

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

Imunogenicidade

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

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A segurança do tocilizumabe em AIJP foi estudada em 188 pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade. O total de pacientes expostos a tocilizumabe com relação ao total da população exposta foi de 184,4 pacientes / ano. Em geral, as reações adversas a medicamentos em pacientes com AIJP foram semelhantes às observadas em pacientes com AR.

Infecções

A taxa de infecções em toda a população exposta ao tocilizumabe foi de 163,7 por 100 pacientes/ano. Os eventos mais comuns observados foram nasofaringite e infecções do trato respiratório. A taxa de infecções graves foi numericamente mais elevada em pacientes com peso <30 kg tratados com 10 mg / kg de

tocilizumabe (12,2 por 100 pacientes/ano), em comparação com pacientes com peso ≥ 30 kg, tratados com 8 mg / kg de tocilizumabe (4,0 por 100 pacientes/ano). A incidência de infecções que conduzem à interrupção de dose também foi numericamente maior em pacientes com peso menor do que 30 kg tratados com 10 mg / kg tocilizumabe (21,4%), em comparação com pacientes com um peso igual ou superior a 30 kg, tratados com 8 mg / kg tocilizumabe (7,6%).

Reações de infusão

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

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

Imunogenicidade

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica

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

Em geral, as reações adversas a medicamentos em pacientes com AIJS foram semelhantes às observadas em pacientes com AR.

Infecções

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

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

Reações de infusão

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

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

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

Imunogenicidade

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

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas:

Neutrófilos

Artrite reumatoide

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.

Não houve clara relação entre redução no número de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/\text{L}$ e ocorrência de infecções graves.

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.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Não houve uma relação clara entre diminuição dos neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/\text{L}$ e a ocorrência de infecções graves.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

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

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

Não houve relação clara entre as diminuições de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/\text{L}$ e a ocorrência de infecções sérias.

Plaquetas

Artrite reumatoide

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica

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

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

Elevações de enzimas hepáticas

Artrite reumatoide

Durante os estudos controlados de seis meses de duração, elevações transitórias na ALT/AST $> 3 \times \text{LSN}$ 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, em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo + DMARD. A adição de drogas

potencialmente hepatotóxicas (por exemplo, MTX) à monoterapia com tocilizumabe resultou em maior frequência dessas elevações. Elevações de ALT/AST $> 5 \times$ LSN foram observadas em 0,7% dos pacientes tratados com tocilizumabe em monoterapia e em 1,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe + DMARD, a maioria dos quais interrompeu o tratamento com tocilizumabe. Essas elevações não se associaram a aumento clinicamente relevante da bilirrubina direta nem a evidência clínica de hepatite ou insuficiência hepática.

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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 $< 1\%$ dos pacientes, respectivamente.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times$ LSN em 5% e 3% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe e 0% no grupo que utilizava placebo. No estudo de extensão aberto em andamento, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times$ LSN em 12% e 4% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe.

Elevações de parâmetros lipídicos

Artrite reumatoide

Durante o monitoramento laboratorial de rotina nos estudos clínicos de seis meses, elevações de parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicérides) foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe. Aproximadamente 24% dos pacientes receberam tocilizumabe em estudos clínicos tiveram elevação sustentada do colesterol total $> 6,2$ 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.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica

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

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

Pós-comercialização

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova 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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

MS - 1.0100.0655

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

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

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/10/2014.

CDS 11.0B_Prof



Histórico de alteração para bula

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

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

							1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
13/01/2015	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	Não disponível	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

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