

Droga Anti-Reumática Biológica Modificadora da Doença

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Actemra®

Nome genérico: tocilizumabe

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

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

USO ADULTO

Composição

Princípio ativo: tocilizumabe.

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

Excipientes: Polissorbato 80, sacarose (50 mg/mL), fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, fosfato de sódio monobásico diidratado e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor consultar seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Actemra® faz parte das novas drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARD), também conhecidas como agentes biológicos, por modificar a resposta biológica do organismo na artrite reumatóide (AR). **Actemra®** é um anticorpo humanizado que bloqueia a ação da interleucina 6 (IL-6), considerada como importante perpetuadora da inflamação crônica na AR. Em pacientes com AR, observa-se níveis elevados de IL-6 na articulação e seus níveis no sangue correlacionam-se bem com a atividade da doença.

O tocilizumabe (TCZ) neutraliza a ação da IL-6 ao impedir sua ligação a receptores específicos (IL-6R), resultando em melhora consistente e clinicamente superior quando comparado ao tratamento com DMARDs tradicionais (como o metotrexato [MTX] e outros) nas populações com AR ativa moderada a grave estudadas.

Dados dos estudos do programa de desenvolvimento indicam que **Actemra®** é eficaz para tratar os sinais e sintomas da AR moderada a grave independentemente da duração da doença, se o fator reumatóide é positivo ou negativo, de tratamento pregresso ou uso combinado de outros medicamentos para AR.

O uso de **Actemra®** demonstrou efeitos robustos em todos os parâmetros de eficácia avaliados 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. O benefício clínico foi claramente demonstrado em pacientes com resposta inadequada a terapias prévias com DMARDs não-biológicos e biológicos (antagonistas de TNF) que utilizaram TCZ em conjunto com um DMARD não-biológico (MTX ou outro), conforme avaliado pelas respostas ACR20, 50 e 70, resposta EULAR e DAS28. O início de ação do TCZ é rápido, sendo evidenciado já na 2ª semana após a primeira infusão pela queda da proteína C reativa, resultando em benefício clínico relevante (tempo mediano para resposta EULAR moderada/boa de 15 dias). Maior proporção de pacientes

atingiu remissão/baixa atividade da doença segundo o DAS28 quatro semanas após o início do tratamento e a melhora se manteve ou houve melhora adicional com a continuação do tratamento. O uso de tocilizumabe resultou em normalização dos níveis de hemoglobina em pacientes com níveis de hemoglobina abaixo do limite de normalidade no início dos estudos. Em pacientes com níveis normais de hemoglobina no início dos estudos, não causou aumento significativo dos níveis de hemoglobina.

Tocilizumabe foi mais efetivo do que a terapia controle na melhora da qualidade de vida dos pacientes, avaliada pelos questionários HAQ-DI, SF-36 e FACIT-Fadiga.

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

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Actemra[®] está indicado para tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave quando tratamento anterior adequado com pelo menos um 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 em bula de cada agente específico, ou
- Após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicado em bula de cada agente específico.

Actemra[®] é indicado para tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos, independentemente da duração da doença, de fator reumatóide 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 outras drogas anti-reumáticas não-biológicas modificadoras da doença (DMARD), 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 anti-reumático antes de realizar o tratamento com **Actemra[®]**.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Actemra[®] é contra-indicado a pacientes hipersensíveis ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula.

Actemra[®] não deve ser utilizado em combinação com outras drogas biológicas para artrite reumatóide.

Advertências / Precauções

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

Gerais

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores incluindo tocilizumabe (vide *Reações Adversas*).

Pacientes com infecções ativas não devem iniciar tratamento com tocilizumabe e sua administração deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave, até que esta seja resolvida. Informe a seu médico se você tem história de infecções recorrentes ou alguma condição subjacente (por exemplo, diverticulite, diabetes) que possa predispor-lo a infecções.

Procure imediatamente seu médico caso apareça qualquer sinal/sintoma sugestivo de infecção para garantir a detecção rápida de infecções potencialmente graves e instituição de tratamento apropriado.

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 realizar periodicamente um raio-X de tórax.

Vacinas

Vacinas vivas e/ou vivas atenuadas **não devem** ser administradas enquanto em tratamento com tocilizumabe.

Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecções de pessoas que receberam vacinas vivas para pacientes em uso de tocilizumabe.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade (inclusive reação anafilática) foram relatadas durante a infusão de tocilizumabe (vide *Reações Adversas*). Um paciente que apresentou reação à infusão previamente e foi pré-medicado com esteróides e anti-histamínicos sofreu reação anafilática fatal durante tratamento subsequente com tocilizumabe na fase de pós-comercialização. Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante o tratamento com tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

O tratamento com tocilizumabe, particularmente em combinação com metotrexato, pode causar elevação de transaminases hepáticas (vide *Alterações Laboratoriais*). Informe ao seu médico se você possui alguma doença ativa no fígado ou insuficiência hepática.

Reativação Viral

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

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.

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 este medicamento em pacientes que apresentam complicações cardiovasculares, realizar um eletrocardiograma periodicamente.

Abuso e dependência de drogas

Não foram realizados estudos sobre efeitos potenciais de dependência causados pelo tocilizumabe. No entanto, não existem evidências de que o tratamento com tocilizumabe resulte em dependência/abuso da droga.

Exames laboratoriais

Neutropenia

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

No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao tratamento e infecções sérias nos estudos clínicos (vide Reações Adversas).

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 quando o número absoluto de glóbulos brancos estiver abaixo de $0,5 \times 10^9/\text{L}$.

A contagem de neutrófilos deve ser monitorada 4-8 semanas após o início do tratamento e posteriormente de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de glóbulos brancos, vide item *Posologia*.

Trombocitopenia

O tratamento com tocilizumabe associa-se a redução no 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 para pacientes com número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^3/\mu\text{L}$).

A contagem de plaquetas deve ser monitorada 4-8 semanas após o início do tratamento e posteriormente de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de plaquetas, vide item *Posologia*.

Elevação das transaminases hepáticas

Nos estudos clínicos, elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento com tocilizumabe, sem progressão para danos hepáticos (vide *Reações Adversas* e *Alterações Laboratoriais*). 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 x LSN). O tratamento não é recomendado para pacientes com ALT ou AST > 5 x LSN (TGP ou TGO > 5 x LSN).

ALT e AST devem ser monitoradas 4-8 semanas após o início do tratamento e posteriormente de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base nas transaminases hepáticas, vide item *Posologia*.

Parâmetro lipídicos

Foram observadas elevações nos níveis de lipídios tais como colesterol, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade –LDL- (vide *Reações Adversas e Alterações Laboratoriais*).

Os níveis de lipídios devem ser monitorados 4-8 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.

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.

Principais interações medicamentosas

O metotrexato, anti-inflamatórios não esteroidais e corticoesteróides não influenciaram a farmacocinética do tocilizumabe.

Tocilizumabe não foi estudado em combinação com outros DMARDs biológicos.

Ao introduzir ou interromper tratamento com tocilizumabe em pacientes tratados com atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos, deve-se monitorar as doses destes medicamentos, pois podem requerer ajuste a fim de manter o efeito terapêutico.

Gravidez e amamentação

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 embrio-fetais com dose elevada (vide *Características Farmacológicas*). A relevância destes dados para humanos é desconhecida.

Tocilizumabe 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 o tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora alguns tipos de anticorpos passem para o leite humano, a absorção do tocilizumabe pela criança através do aleitamento é improvável devido à rápida desintegração dessas proteínas no estômago. A decisão em se manter/interromper o aleitamento materno ou manter/interromper a terapia com tocilizumabe deve ser adotada considerando-se o benefício do aleitamento materno para a criança e o benefício da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

4. MODO DE USO

Aspecto físico

O tocilizumabe é um líquido transparente a opalescente, de incolor a amarelo pálido e não contém conservantes.

Posologia

Geral

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos com AR é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas pela veia. **Actemra**[®] pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e/ou outros DMARDs.

O tempo total de infusão do tocilizumabe é de aproximadamente uma hora.

Modificações na dosagem

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX e/ou outros DMARDs concomitante se apropriado. Para aumentos persistentes dentro desta 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 (confirmado por repetição do exame, vide Reações Adversas e Alterações	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, descontinuar a administração de tocilizumabe.

Laboratoriais).	
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe.

LSN: Limite Superior da Normalidade

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500-1.000/mm ³ (0,5 - 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /mL), reintroduzir o tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, conforme 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 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm ³ (100 x 10 ³ /μL), reintroduzir o tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, conforme 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.

Instruções especiais de administração

Crianças: A segurança e a eficácia do tocilizumabe em crianças não foram estabelecidas.

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. O tocilizumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência moderada a grave.

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

Instruções especiais para uso, manipulação e descarte

Este medicamento é de uso hospitalar e deve ser preparado por um profissional de saúde, em condições assépticas. Antes de ser administrado, o conteúdo do frasco deve ser misturado com soro fisiológico para infusão na veia.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com TCZ isoladamente ou em combinação com MTX/outros DMARDs foram:

- Distúrbios gerais e no local de aplicação: reações de hipersensibilidade
- Infecções: de vias aéreas superiores, celulite, herpes simples e zoster, diverticulite
- Trato gastrintestinal: ulcerações na boca, aftas, dor abdominal, gastrite, estomatite, úlcera gástrica
- Pele e tecido subcutâneo: alergias, coceira, urticária
- Sistema nervoso: dor de cabeça, tonturas
- Cardiovascular: aumento da pressão sanguínea
- Sangue: diminuição de glóbulos brancos
- Laboratoriais: aumento de enzimas do fígado e de bilirrubinas
- Metabolismo: aumento de colesterol e triglicérides, aumento de peso
- Distúrbios respiratórios: tosse, falta de ar
- Distúrbios oculares: conjuntivite
- Distúrbios renais: nefrolitíase
- Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose com tocilizumabe são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado em um paciente com mieloma múltiplo que recebeu uma dose única de 40 mg/kg. Apesar da dose elevada, não foram observados efeitos colaterais. Não foram observados efeitos colaterais graves à droga em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28

mg/kg. Nesses indivíduos, observou-se queda do número de glóbulos brancos, sendo esta limitante da dose.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Frascos-ampola: Armazenar entre 2° e 8°C. Não congelar. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Solução pronta para infusão: Uma vez pronta, a solução de tocilizumabe e cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) é física e quimicamente estável em temperatura ambiente de até 30°C e deverá ser usada imediatamente para evitar contaminação. Se não usada imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário e não podem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2° e 8°C.

Este medicamento não deve ser utilizado depois do prazo de validade (EXP) apresentado na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6 humana, da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG₁. O tocilizumabe se liga especificamente aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mL-6R. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, multifuncional, produzida por diversos tipos celulares envolvidos na função parácrina local bem como na regulação de processos fisiológicos e patológicos sistêmicos, tais como a indução de secreção de imunoglobulinas, a ativação de células T, a indução de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. A IL-6 está implicada na patogênese de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias, osteoporose e neoplasia.

Existe a possibilidade do 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), amilóide A sérico e na velocidade de hemossedimentação (VHS). Elevações nos níveis de hemoglobina foram observadas, através dos efeitos do 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 3 a 5 dias após a administração. Posteriormente, a contagem de neutrófilos retornou para o seu nível basal de forma dose-dependente. Pacientes com artrite reumatóide mostraram um padrão semelhante na contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do tocilizumabe foi determinada através de análise farmacocinética populacional de um banco de dados composto por 1793 pacientes com artrite reumatóide tratados com infusão de 4 ou 8 mg/kg de TCZ durante uma hora, a cada 4 semanas, durante 24 semanas.

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

Os seguintes parâmetros são válidos para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumabe administrado a cada 4 semanas: a AUC média prevista (\pm DP), a C_{\min} e a C_{\max} do tocilizumabe no estado de equilíbrio foram 35000 ± 15500 mcg·h/mL, $9,74 \pm 10,5$ mcg/mL e $183 \pm 85,6$ mcg/mL, respectivamente. As taxas de acúmulo da AUC e da C_{\max} foram pequenas: 1,22 e 1,06, respectivamente. A taxa de acúmulo foi maior para a C_{\min} (2,35), o que é esperado com base na contribuição do *clearance* não-linear para concentrações menores. O estado de equilíbrio foi atingido depois da primeira administração e depois de 8 e 20 semanas para C_{\max} , AUC e C_{\min} , respectivamente.

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

Distribuição

Após administração IV, o 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, resultando em volume de distribuição de 6,4 litros no estado de equilíbrio.

Eliminação

O *clearance* total do tocilizumabe depende de sua concentração no sangue e resulta da soma dos *clearances* linear e não-linear. O *clearance* linear, estimado pela análise farmacocinética populacional, foi de 12,5 mL/h. O *clearance* não-linear, dependente da concentração, desempenha um papel importante quando as concentrações de tocilizumabe são baixas. Quando a via de *clearance* não-linear está saturada, isto é, com concentrações mais altas de tocilizumabe, o *clearance* é determinado principalmente pelo *clearance* linear.

A $t_{1/2}$ do tocilizumabe depende da concentração. No estado de equilíbrio, a $t_{1/2}$ é de 11 dias para dose de 4 mg/kg e 13 dias para 8 mg/kg a cada 4 semanas.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Na análise de farmacocinética populacional, a maioria dos pacientes 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 do tocilizumabe. Ajuste de dose não é necessário para pacientes com insuficiência renal leve.

Outras populações especiais

Análise da farmacocinética populacional em pacientes adultos com artrite reumatóide demonstrou que gênero e raça não afetam a farmacocinética do tocilizumabe. Não é necessário ajuste de dose para estes fatores demográficos.

Ainda não existem estudos de eficácia e segurança para o uso pediátrico.

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 6 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 do 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 o tocilizumabe foi administrado a macacos *Cynomolgus* no início da gestação, não foram observados efeitos deletérios diretos ou indiretos na gestação ou no desenvolvimento embrio-fetal.

Outros

Em um estudo de toxicidade embrio-fetal conduzido em macacos *Cynomolgus*, observou-se discreto aumento no risco de abortamento/óbito embrio-fetal 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 este achado e o tocilizumabe não pode ser excluída.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do tocilizumabe no alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatóide foi avaliada em cinco estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos. Os estudos I-V incluíram pacientes com idade ≥ 18 anos, com artrite reumatóide ativa diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) com pelo menos 8 articulações dolorosas e 6 edemaciadas no período basal.

Tocilizumabe foi administrado por via intravenosa a cada 4 semanas em monoterapia (Estudo I) em combinação com MTX (Estudos II, III, V) ou em combinação com outras drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs) (Estudo IV).

O Estudo I avaliou 673 pacientes que não haviam recebido MTX nos 6 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 na dose de 8 mg/kg a cada quatro semanas em monoterapia. O grupo comparativo recebeu MTX semanal (dose titulada de 7,5 mg até um máximo de 20 mg por semana ao longo de 8 semanas). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR20 na semana 24.

O Estudo II, um estudo de 2 anos ainda em andamento, com uma análise interina planejada para a semana 24 e 52, avaliou 1196 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 ACR20 na semana 24. Na semana 52, os desfechos co-primários foram a prevenção de danos nas articulações e a melhora da função física.

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 1220 pacientes com resposta inadequada a 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 intolerantes a uma ou mais drogas 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 ACR20 na semana 24.

A porcentagem de pacientes com respostas ACR 20, 50 e 70 nos Estudos I a V é mostrada na Tabela 2.

Tabela 1 **Respostas ACR nos Estudos Controlados com MTX/Placebo (porcentagem de pacientes)** ^[1,2,3,4,5]

Porcentagem de Resposta	Estudo Sem MTX prévio I		Estudo Resposta Inadequada II		Estudo Resposta Inadequada III		Estudo Resposta Inadequada IV		Estudo V Resposta Inadequada anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Placebo + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
ACR20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
Semana 52			56%***	25%						
ACR50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
Semana 52			36%***	10%						
ACR70										
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 vs placebo+MTX/DMARD

** $p < 0,01$, tocilizumabe vs placebo+MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, tocilizumabe vs placebo+MTX/DMARD

MCR[†] = maior resposta clínica, definida como manutenção de resposta ACR70 para 24 semanas consecutivas ou mais.

Em todos os estudos, os pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram porcentagens estatisticamente superiores nas resposta ACR20, 50 e 70 aos 6 meses em comparação ao grupo controle [1,2,3,4,5]. O efeito do tratamento foi semelhante nos pacientes independentemente do status do fator reumatóide, da idade, do sexo, da raça, do número de tratamentos prévios ou status da doença [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 continuaram a ser observadas durante 18 meses nos estudos de extensão em andamento dos Estudos I, III-V [8].

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 (DAS28) do 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 3) [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 Sem MTX prévio		I Estudo Resposta Inadequada ao MTX		II Estudo Resposta Inadequada ao MTX		III Estudo Resposta a DMARD Inadequada		IV Estudo Resposta Inadequada a anti-TNF		V
	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	
Mudança no DAS28 [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 vs placebo+MTX/DMARD

** $p < 0,01$, tocilizumabe vs placebo+MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, tocilizumabe vs placebo+MTX/DMARD

‡ No estudo II, 47% dos pacientes obtiveram DAS28 < 2,6 na semana 52 comparado com 33% dos pacientes na semana 24 [10].

Resposta Radiográfica

No estudo II, 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, os escores de erosão e de estreitamento do espaço articular. Foi demonstrada inibição do dano estrutural articular, com progressão radiográfica significativamente menor nos pacientes tratados com tocilizumabe em comparação com os controles (Tabela 3).

Tabela 3 Alterações radiográficas médias na semana 52 no estudo II^[10]

	<u>PBO + MTX</u> <u>(+ TCZ a partir da</u> <u>semana 24)</u> <u>N = 393</u>	<u>TCZ 8 mg/kg + MTX</u> <u>N = 398</u>
Escore total de Sharp-Genant	<u>1,13</u>	<u>0,29*</u>
Escore de erosão	<u>0,71</u>	<u>0,17*</u>
Escore JSN	<u>0,42</u>	<u>0,12**</u>

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ ***Tocilizumabe***

JSN - Estreitamento do espaço articular

* - $p \leq 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0.005$, TCZ vs. PBO + MTX

Qualidade de Vida

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 do que nos pacientes tratados com placebo + MTX/DMARDs em todos os estudos ^[7].

Tabela 4
[1,2,3,4,5]

Comparação das Respostas SF-36, HAQ e FACIT-Fadiga na Semana 24

Estudo Sem MTX prévio		I Estudo Resposta Inadequada ao MTX		II Estudo Resposta Inadequada ao MTX		III Estudo Resposta Inadequada DMARD		IV Estudo Resposta Inadequada a anti-TNF		V	
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 vs placebo+MTX/DMARD

** $p < 0,01$, tocilizumabe vs placebo+MTX/DMARD

*** $p < 0,0001$, tocilizumabe vs placebo+MTX/DMARD

No estudo II^[10], 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 comparado com 5,6; 3,8 e 5,5, respectivamente, no grupo placebo+MTX.

Avaliações laboratoriais

O tratamento com 8 mg/Kg tocilizumabe em combinação com 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 amilóide A sérico após administração de tocilizumabe^[7]. O tratamento com tocilizumabe associou-se a redução no 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.

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – WA17824. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab monotherapy, versus methotrexate (MTX) monotherapy, in patients with active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1027142 / October 2007.
2. Clinical Study Report – WA17823. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate (MTX), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA). Research Report No. 1026620 / October 2007.
3. Clinical Study Report – WA17822. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1025102 / May 2007.
4. Clinical Study Report – WA18063. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy. Research Report No. 1025373 / October 2007.
5. Clinical Study Report – WA18062. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy. Research Report No. 1025583 / October 2007.
6. Actemra[®] RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.3, Effect of Extrinsic Factors on the Pharmacokinetics of Tocilizumab.
7. Actemra[®] RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.2, Comparison of Efficacy Results of all Studies.
8. Clinical Study Report – 1025589. Protocols WA18695 and WA18696: Long-Term Extension Study of Safety During Treatment with Tocilizumab (MRA) in Patients Completing Treatment in MRA Core Studies (Interim analysis, data cut April 20, 2007). Research Report No. 1025589 / November 2007.
9. Actemra[®] RA MAA (EMA). 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Section 3.0, Clinical Laboratory Evaluations.
10. Clinical study report – WA17823: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Clinical Study Report for data up to 52 weeks. Roche Report 1029115.

3. INDICAÇÕES

Actemra[®] está indicado para tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave quando tratamento anterior adequado com pelo menos um 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 em bula de cada agente específico, ou
- Após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicado em bula de cada agente específico.

Actemra[®] é indicado para tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos, independentemente da duração da doença, de fator reumatóide positivo ou negativo e de

tratamento progressivo 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 outras drogas anti-reumáticas não-biológicas modificadoras da doença (DMARD), 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 anti-reumático antes de realizar o tratamento com **Actemra**[®].

4. CONTRA INDICAÇÕES

Actemra[®] é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao tocilizumabe ou a qualquer de seus excipientes.

Actemra[®] não deve ser utilizado em combinação com outras drogas biológicas para artrite reumatóide.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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.

Instruções especiais para uso, manipulação e descarte

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

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

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

Cuidados de conservação:

Frasco-ampola: Armazenar 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% (soro fisiológico) em temperatura ambiente de até 30°C 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 e uso são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2° e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Cuidados com o descarte de medicamentos usados ou vencidos:

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser evitado. Nenhuma droga deve ser descartada em água corrente ou em lixos comuns. Utilize sistemas coletores apropriados se disponíveis em sua instituição.

6. POSOLOGIA

Geral

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas, por infusão IV. **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 de saúde (vide *Modo de Usar*).

Recomenda-se que a infusão IV do tocilizumabe ocorra em aproximadamente uma hora.

Modificações na dosagem

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX e/ou outros DMARDs concomitante se apropriado. Para aumentos persistentes dentro desta 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 (confirmado por repetição do exame, vide Reações Adversas e Alterações Laboratoriais).	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, descontinuar a administração de tocilizumabe.
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe.

LSN: Limite Superior da Normalidade

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500-1.000/mm ³ (0,5 - 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /mL), reintroduzir o tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, conforme 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 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm ³ (100 x 10 ³ /μL), reintroduzir o tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, conforme 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.

Instruções especiais de administração

Crianças: A segurança e a eficácia do tocilizumabe em crianças não foram estabelecidas.

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 (vide *Farmacocinética em populações especiais*). O tocilizumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Insuficiência hepática: A segurança e a eficácia do tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática (vide *Advertências*).

7. ADVERTÊNCIAS

Gerais

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

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores incluindo tocilizumabe (vide *Reações Adversas*).

O tratamento com tocilizumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração de tocilizumabe deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave até que esta 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, diabetes) que possam predispor-los a infecções.

Complicações da diverticulite

Foram relatados eventos de perfuração diverticular como complicação de diverticulite. O tocilizumabe deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou diverticulite. Pacientes que apresentem sintomas potencialmente indicativos 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 realizar periodicamente um raio-X de tórax.

Conforme recomendado para outras terapias biológicas para artrite reumatóide, 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 antibacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Recomenda-se vigilância para detecção, em tempo hábil, de infecções graves em pacientes sob tratamento com biológicos, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem estar reduzidos em consequência da supressão da reação de fase aguda. Os pacientes 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.

Vacinas

Vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente com tocilizumabe 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 tocilizumabe.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade foram relatadas durante a infusão de tocilizumabe (vide *Efeitos Adversos*). Um paciente que apresentou reação à infusão previamente e foi

pré-medicado com esteróides e anti-histamínicos sofreu reação anafilática fatal durante tratamento subsequente com tocilizumabe na fase de pós-comercialização. Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante o tratamento com tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

O tratamento com tocilizumabe, particularmente quando administrado junto 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 do tocilizumabe não foi adequadamente estudada nestes pacientes (*vide Posologia, Instruções Especiais de Administração e Alterações Laboratoriais*).

Reativação Viral

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

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.

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 este medicamento em pacientes que apresentam complicações cardiovasculares, realizar um eletrocardiograma periodicamente.

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.

Abuso e dependência de drogas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos potenciais do 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

Neutropenia

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

No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao tratamento e infecções sérias nos estudos clínicos (*vide Reações Adversas, Alterações Laboratoriais*).

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia (número absoluto de neutrófilos < 2.000/mm³ (2x10⁹/L)). O tratamento não é recomendado em pacientes com número absoluto de neutrófilos < 500/mm³ (0,5 x 10⁹/L). Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos).

A contagem de neutrófilos deve ser monitorada 4-8 semanas após o início do tratamento e posteriormente de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de glóbulos brancos, vide item *Posologia. Trombocitopenia*

O tratamento com tocilizumabe associa-se a redução no 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 para pacientes com número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^3/\mu\text{L}$).

A contagem de plaquetas deve ser monitorada 4-8 semanas após o início do tratamento e posteriormente de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de plaquetas, vide item *Posologia*.

Elevação das transaminases hepáticas

Nos estudos clínicos, observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento do tocilizumabe, sem progressão para danos hepáticos (vide *Reações Adversas, Alterações Laboratoriais*). 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 para pacientes com ALT ou AST $> 5 \times$ LSN.

ALT e AST devem ser monitoradas 4-8 semanas após o início do tratamento e posteriormente de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base nas transaminases hepáticas, vide item *Posologia*.

Parâmetros lipídicos

Foram observadas elevações nos níveis de lipídios tais como colesterol, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade –LDL- (vide *Reações Adversas, Alterações Laboratoriais*).

Os níveis de lipídios devem ser monitorados 4-8 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 do tocilizumabe em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese, mas demonstrou número maior de abortamentos espontâneos/óbitos embrio-fetais com doses elevadas (vide *Características Farmacológicas*). A relevância destes dados para humanos é desconhecida.

Tocilizumabe 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 o 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 devido à 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 tocilizumabe deve levar em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

Vide *Posologia, Instruções Especiais de Administração*.

Uso geriátrico

Vide *Posologia, Instruções Especiais de Administração*; e *Farmacocinética em Populações Especiais*.

Insuficiência Renal

Vide *Posologia, Instruções Especiais de Administração*; e *Farmacocinética em Populações Especiais*.

Insuficiência Hepática

Vide *Posologia, Instruções Especiais de Administração*; e *Farmacocinética em Populações Especiais*.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Análises farmacocinéticas populacionais não detectaram efeito do metotrexato, de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteróides na depuração do 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 hepáticas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como a IL-6, que estimulam a inflamação crônica. Por tanto, a expressão de enzimas CYP450 pode ser revertida ao iniciar-se 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 e CYP3A4. O tocilizumabe normaliza a expressão destas enzimas.

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

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

Ao introduzir ou interromper 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

destes medicamentos, pois podem requerer ajuste a fim de manter seu efeito terapêutico. O efeito do tocilizumabe na atividade enzimática do CYP450 pode persistir por várias semanas após a interrupção da terapia, devido a sua longa meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Estudos clínicos

A segurança do tocilizumabe tem sido avaliada em 5 estudos fase III duplo-cegos controlados e seus respectivos períodos de extensão. A população global de controle inclui todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de tocilizumabe no período duplo-cego e controlado dos 5 estudos. O período de controle em 4 dos estudos foi de 6 meses e em 1 estudo foi de até 2 anos. Nesses estudos duplo-cegos controlados, 774 pacientes receberam 4 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX, 1870 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 6 meses; 3296 receberam por pelo menos um ano; 2806 receberam tratamento por pelo menos 2 anos e 1222 por 3 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 $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Tabela 5 Resumo das RAMs em pacientes com artrite reumatóide da população total de controle que receberam tocilizumabe em monoterapia ou em combinação com metotrexate ou outros DMARDs

Classe de Sistema	Muito Comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações	Infecções de vias aéreas superiores	Celulite, herpes simples oral, herpes zoster	Diverticulite
Distúrbios gastrintestinais		Dor abdominal, úlcera oral, gastrite	Estomatite, úlcera gástrica
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Erupção, prurido, urticária	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaléia, tontura	
Laboratoriais		Aumento de transaminases hepáticas	Aumento de bilirrubina total
Distúrbios vasculares		Hipertensão	
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Distúrbios do		Hipercolesterolemia,	Hipertrigliceridemia

metabolismo e nutrição		aumento de peso	
Distúrbios gerais e no local de aplicação		Edema periférico, reações de hipersensibilidade	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse, dispnéia	
Distúrbios oftalmológicos		Conjuntivite	
Distúrbios renais			Nefrolitíase
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo

Infecções

Nos estudos clínicos controlados de 6 meses, a taxa de todas as infecções relatadas com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 127 eventos por 100 pacientes-anos em comparação com 112 por 100 pacientes-anos no grupo placebo + DMARD. Na população total exposta, a taxa global de infecções com tocilizumabe foi de 116 108 eventos por 100 pacientes-anos de exposição.

Nos estudos clínicos controlados de 6 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-anos de exposição em comparação com 3,9 eventos por 100 pacientes-anos de exposição no grupo placebo + DMARD. No estudo de monoterapia, a proporção de infecções graves foi de 3,6 eventos por 100 pacientes-anos de exposição no grupo tocilizumabe e 1,5 evento por 100 pacientes-anos de exposição no grupo MTX.

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

Perfuração gastrintestinal

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

Reações de infusão

Nos estudos clínicos controlados de 6 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 por 5,1% dos pacientes no grupo placebo + DMARD. Os eventos relatados durante a infusão foram principalmente episódios de hipertensão; eventos relatados no prazo de 24 horas do

término da infusão foram dor de cabeça e reações cutâneas (erupção, urticária). Esses eventos não limitaram o tratamento.

A taxa de anafilaxia total de 6/3778 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 ao tocilizumabe e que levaram à interrupção do tratamento foram relatadas em um total de 13 entre 3778 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 *Advertências, Gerais*).

As reações infusionais foram tratadas com sucesso com anti-histamínicos, corticosteróides IV.

Imunogenicidade

Foram testados 2876 pacientes quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe (HAHA) nos estudos clínicos controlados de 6 meses. Quarenta e seis (1,6%) pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, dos quais cinco tiveram reação de hipersensibilidade significativa levando a interrupção do tratamento. Trinta pacientes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas:

Neutrófilos

Nos estudos clínicos controlados de 6 meses, reduções no número de neutrófilos para $< 1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreram em 3,4% dos pacientes com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD em comparação com $< 0,1\%$ dos pacientes com placebo + DMARD. Aproximadamente metade dos casos com contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreram nas 8 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 (vide *Advertências, Exames Laboratoriais*).

Não houve uma clara relação entre redução no número de neutrófilos para menos de $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) 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 6 meses de duração.

Plaquetas

Nos estudos clínicos controlados de 6 meses, redução no número de plaquetas para $< 100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$) ocorreram em 1,7% dos pacientes com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARDs tradicionais comparado com $< 1\%$ dos pacientes com placebo + DMARDs tradicionais, sem associação a eventos de sangramento (vide *Advertências e Exames Laboratoriais*).

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 6 meses de duração.

Elevações de enzimas hepáticas:

Durante os estudos controlados de 6 meses de duração, elevações transitórias na ALT/AST $> 3 \times \text{LSN}$ foram observadas em 2,1% dos pacientes com 8 mg/kg de tocilizumabe em comparação com 4,9% dos pacientes com MTX e em 6,5% dos pacientes com 8 mg/kg de

tocilizumabe + DMARD em comparação com 1,5% dos pacientes 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 x LSN foram observadas em 0,7% dos pacientes com tocilizumabe em monoterapia e em 1,4% dos pacientes com tocilizumabe + DMARD, a maioria dos quais interrompeu tratamento com tocilizumabe (vide Advertências e Exames Laboratoriais). 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 6 meses de duração.

Elevações de parâmetros lipídicos:

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 a tratamento com agentes hipolipemiantes. Nas populações totais de controle e exposta, o padrão e a incidência de aumento dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de 6 meses de duração.

Pós-comercialização

O perfil de segurança no período de pós-comercialização é consistente com os dados do estudo clínico, com exceção de um caso de reação anafilática fatal que foi relatado durante o tratamento com tocilizumabe.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

11. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose com tocilizumabe são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado em um paciente com mieloma múltiplo que recebeu uma dose única de 40 mg/kg. Não foram observadas reações adversas à droga. Não foram observadas reações adversas graves à droga em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg, embora tenha sido observado neutropenia, sendo esta limitante da dose.

12. ARMAZENAGEM

Armazenar em temperatura entre 2° e 8°C. Não congelar. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Este medicamento não deve ser utilizado depois do prazo de validade (EXP) apresentado na embalagem.

MS-1.0100.0655

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

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, 2020 - 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

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 3.0 + 4.0