

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, 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 se correlacionam 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 um DMARD tradicional (como o metotrexato [MTX] e outros) nas populações com AR ativa moderada a grave estudadas.

Os dados provenientes 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 rápida, sendo evidenciada 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 indicado 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

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 item *Reações Adversas*). As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas que necessitaram de interrupção permanente do TCZ foram tratadas com sucesso com corticosteróides parenterais, epinefrina e outras medicações sintomáticas.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

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

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 e 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

Pode ocorrer diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia) após tratamento com TCZ. Informe ao seu médico se você tem ou já teve história de neutropenia. Reduções nos glóbulos brancos $<1 \times 10^9/L$ ocorreram em 3,4% dos pacientes e $<0,5 \times 10^9/L$ em 0,3% dos pacientes tratados com tocilizumabe 8 mg/kg + DMARD nos estudos clínicos. Entretanto, é importante ressaltar que a redução no número de glóbulos brancos ocorreu sem clara associação com

infecção grave (vide item *Reações Adversas*). O tratamento não é recomendado quando o número absoluto de glóbulos brancos estiver abaixo de $0,5 \times 10^9/L$.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Principais interações medicamentosas

O uso combinado de outros medicamentos para artrite reumatóide como metotrexato, cloroquina e derivados, imunossupressores (azatioprina, leflunomida), corticosteróides (prednisona e derivados), ácido fólico e derivados, antiinflamatórios não-hormonais (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, inibidores da COX-2 [celecoxibe]), analgésicos (paracetamol, codeína e derivados, tramadol) não influenciou a farmacocinética do tocilizumabe.

Informe a seu médico se estiver em uso de anticoagulantes orais (como a varfarina) ou de ciclosporina, pois a dose do medicamento deverá ser monitorada e eventuais ajustes poderão ser necessários.

Tocilizumabe não foi estudado em combinação com outros DMARDs biológicos.

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 animais demonstrou um risco maior de aborto espontâneo/óbito embrio-fetal com dose elevada (vide item *Características Farmacológicas*). O potencial risco em humanos é desconhecido.

Tocilizumabe não deve ser usado na gravidez a menos que claramente necessário 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 manter/interromper o aleitamento materno ou 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.

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 idosos.

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

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

Instruções especiais para uso, manipulação e disposição

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:

- Gerais: reações de hipersensibilidade;
- Infecções: de vias aéreas superiores, celulite, herpes simples e zoster, diverticulite;
- Trato gastrointestinal: ulcerações na boca, aftas;
- Pele e tecido subcutâneo: alergias, coceira, urticária;
- Sistema nervoso: dor de cabeça, tonturas;
- Cardiovascular: aumento da pressão sangüínea;
- Sangue: diminuição de glóbulos brancos;
- Laboratoriais: aumento de enzimas do fígado e de bilirrubinas;
- Metabolismo: aumento de colesterol e triglicérides.

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. Também 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-IL-6 humana, da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG₁. O tocilizumabe se liga especificamente aos receptores de IL-6 solúveis e ligados à membrana (sIL-6R e mL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mL-6R para a codificação da produção de IL-6. 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.

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.

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 h·mcg/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.

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, após uma dose de 8 mg/kg a cada 4 semanas, a $t_{1/2}$ efetiva diminuiu, com concentrações decrescentes no intervalo entre doses, de 14 para 8 dias.

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.

Outras populações especiais

As análises populacionais avaliaram os potenciais efeitos das características demográficas na farmacocinética do tocilizumabe em pacientes adultos com artrite reumatóide. Os resultados dessas análises mostraram que não é necessário ajuste de dose por idade, sexo ou raça.

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

Não foram conduzidos estudos de fertilidade em animais de uma espécie relevante. No entanto, dados pré-clínicos não sugerem efeitos 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 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 aborto/óbito embrio-fetal após exposição sistêmica elevada (> 100 vezes a exposição humana) no grupo que recebeu dose alta de 50 mg/kg/dia em comparação com os grupos que receberam placebo ou dose baixa. 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.

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, 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.

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 1.

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

Porcentagem de Resposta	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta Inadequada ao MTX		Estudo III Resposta Inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta Inadequada a DMARDs		Estudo V Resposta Inadequada a anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Placebo + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
ACR20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
ACR50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
ACR70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	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

Em todos os estudos, os pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram porcentagens estatisticamente superiores nas respostas 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 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 invalidez (HAQ), avaliação de dor e PCR em comparação com pacientes do grupo placebo + MTX/DMARDs em todos os estudos ^[7]).

Pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram maior redução, estatisticamente significativa, no escore de atividade de doença (DAS28) do que pacientes tratados com placebo + DMARD. Resposta EULAR boa a moderada 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
[1,2,3,4,5]

Comparação das Respostas DAS e EULAR na Semana 24 entre os Estudos

	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 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	
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

Qualidade de Vida

Melhoras clinicamente significativas nos índices de incapacidade (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), fadiga (FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) e nos domínios físicos (PCS, *Physical Component Summary*) e de saúde mental (MCS, *Mental Component Summary*) do SF-36 (Formulário Breve 36) foram observadas nos pacientes tratados com tocilizumabe (monoterapia ou combinação com DMARDs) em comparação com pacientes tratados com MTX/DMARDs (Tabela 3).

Na semana 24, a proporção de pacientes tratados com 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 3 Comparação das Respostas SF-36, HAQ e FACIT-F na Semana 24 [1,2,3,4,5]

Estudo Sem MTX prévio		I Estudo Resposta Inadequada ao MTX		II Estudo Resposta Inadequada ao MTX		III Estudo Resposta Inadequada ao MTX		IV Estudo Resposta Inadequada a anti-TNF		V Estudo 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=170	N=158
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-F [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

Avaliações laboratoriais

O tratamento com 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.

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 indicado 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**[®].

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 disposição:

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg) sob condições assépticas e diluir até a concentração calculada de tocilizumabe em uma bolsa contendo 100 mL de solução não-pirogênica de cloreto de sódio a 0,9%. Para misturar a solução, inverter suavemente a bolsa, sem agitar, para evitar formação de espuma. Medicções parenterais devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas ou de alterações na cor antes da administração. Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis podem ser infundidas.

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 podem se prolongar por mais de 24 horas em temperaturas entre 2° e 8° C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

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 item *Modo de Usar*).

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

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 idosos.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (vide item *Farmacocinética em populações especiais*).

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

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.

Tuberculose

Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de ativação da mesma. 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.

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 em 0,3% dos pacientes (vide item *Efeitos Adversos*). Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante administração de tocilizumabe.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

O tratamento com tocilizumabe, particularmente quando administrado junto com metotrexato, pode se associar a elevações de transaminases hepáticas (vide item *Reações Adversas, Alterações Laboratoriais*). Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o tratamento de pacientes

com doença hepática ativa ou insuficiência hepática (vide item *Posologia, Instruções Especiais de Administração*).

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 e análises de sangue. Ao administrar este medicamento em pacientes que apresentam complicações cardiovasculares, realizar um eletrocardiograma periodicamente.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia. Reduções no número de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ ocorreram em 3,4% dos pacientes e $<0,5 \times 10^9/L$ em 0,3% dos pacientes que receberam tocilizumabe 8 mg/kg + DMARD, porém, sem associação clara com infecções graves (vide item *Reações Adversas, Alterações Laboratoriais*). O tratamento não é recomendado em pacientes com número absoluto de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$. Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos).

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 animais demonstrou risco discretamente maior de aborto espontâneo/óbito embrio-fetal com doses elevadas (vide item *Características Farmacológicas*). O potencial risco em humanos é desconhecido.

Tocilizumabe não deve ser usado na gravidez a menos que claramente necessário 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 leite 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 item *Posologia, Instruções Especiais de Administração*.

Uso geriátrico

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

Insuficiência Renal

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

Insuficiência Hepática

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

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A análise farmacocinética populacional revelou que o uso concomitante de outras drogas para artrite reumatóide como metotrexato, cloroquina e derivados, imunossupressivos (azatioprina, leflunomida), corticosteróides (prednisona e derivados), ácido fólico e derivados, antiinflamatórios não-hormonais (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, inibidores da COX-2 (celecoxibe)), analgésicos (paracetamol, codeína e derivados, tramadol) não influenciou a farmacocinética do tocilizumabe.

Tocilizumabe não foi estudado em combinação com outros DMARDs biológicos.

A formação das enzimas CYP450 é suprimida pelas citocinas que estimulam a inflamação crônica. Por isso, espera-se que, com qualquer droga com efeito antiinflamatório potente, como tocilizumabe, a formação das enzimas CYP450 se normalize. Este dado é clinicamente relevante para substratos do CYP450 com janela terapêutica estreita, para os quais a dose deve ser ajustada individualmente. Ao introduzir-se tocilizumabe a pacientes tratados com tais medicamentos, deve-se monitorar o efeito (por exemplo, varfarina) ou a concentração da droga (por exemplo, ciclosporina) e a dose individual do medicamento deve ser ajustada se necessário.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Estudos clínicos

Um total de 3728 pacientes recebeu pelo menos uma dose de tocilizumabe. As reações adversas a medicamentos (RAMs) apresentadas na tabela a seguir foram baseadas na segurança do tocilizumabe avaliada em 4 estudos controlados com placebo e 1 com MTX. Nesses estudos, 774 pacientes receberam 4 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX, 1582 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX/outro DMARD e 288 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em monoterapia.

Nos estudos de extensão abertos a longo prazo, 2439 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe com ou sem DMARDs. A exposição total na análise de segurança no longo prazo foi de 2628 pacientes-ano.

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 4 Resumo das RAMs em pacientes com artrite reumatóide 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 zoster	Diverticulite
Distúrbios gastrintestinais		Úlcera oral, gastrite	Estomatite
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 metabolismo e nutrição		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Gerais			Reações de hipersensibilidade

Infecções

Nos estudos controlados, a proporção de todas as infecções relatadas com 8 mg/kg de tocilizumabe + tratamento DMARD foi de 118 eventos por 100 pacientes-ano em comparação com 104 por 100 pacientes-ano no grupo placebo + DMARD. Nos estudos de extensão abertos a longo prazo, a proporção de infecções com tocilizumabe + DMARD foi de 113 eventos por 100 pacientes-ano de exposição.

Nos estudos clínicos controlados, a incidência de infecções graves com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 5,2 eventos por 100 pacientes-ano de exposição em comparação com 3,8 eventos por 100 pacientes-ano de exposição no grupo placebo + DMARD. No estudo de monoterapia, a proporção de infecções graves foi de 2,9 eventos por 100 pacientes-ano de exposição no grupo tocilizumabe e 1,5 evento por 100 pacientes-ano de exposição no grupo MTX.

Na população de segurança a longo prazo (estudos principais e de extensão), a proporção de infecções graves observadas com tocilizumabe + DMARD foi de 3,8 eventos por 100 pacientes-ano de exposição. Infecções graves relatadas incluíram pneumonia, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sepse e artrite bacteriana. As infecções graves raramente foram fatais. Casos isolados de infecções oportunistas, que responderam ao tratamento, foram relatados, por exemplo, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e infecção por complexo *Mycobacterium avium*.

Reações de infusão

Eventos adversos associados à infusão (eventos selecionados que ocorreram durante ou até 24 horas após a infusão) foram relatados por 4,5% dos pacientes no grupo 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD e 2,9% 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 reações cutâneas (erupção e urticária). Esses eventos não limitaram o tratamento.

Reação anafilática (6 pacientes) ou outras reações graves de hipersensibilidade com tocilizumabe que levaram à interrupção do tratamento foram relatadas em um total de 12 entre 3728 pacientes (0,3%) tratados com tocilizumabe durante os estudos clínicos controlados e abertos. Essas reações foram observadas durante a segunda e à quinta infusão de tocilizumabe (vide item *Advertências, Gerais*).

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

Imunogenicidade

Foram testados 1747 pacientes quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe (HAHA) nos estudos clínicos controlados. Vinte e quatro (1,4%) pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, dos quais 4 (0,2%) apresentaram reação alérgica. Em 18 pacientes (1%) que desenvolveram anticorpos neutralizantes, não se observou perda de eficácia em até 96 semanas de tratamento.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas:

Reduções no número de neutrófilos para $<1 \times 10^9/L$ ocorreram em 3,4% dos pacientes com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD em comparação com $<0,1\%$ dos pacientes com placebo + DMARD. Reduções $<0,5 \times 10^9/L$ foram relatadas em 0,3% dos pacientes em uso de 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD (vide item *Advertências, Exames Laboratoriais*).

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

Elevações de enzimas hepáticas:

Elevações transitórias na ALT/AST $>3x$ 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 $>5x$ 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. Essas elevações não se associaram a aumento clinicamente relevante da bilirrubina direta nem a evidência clínica de hepatite ou insuficiência hepática.

Elevações de parâmetros lipídicos:

Elevações de parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL e triglicérides) foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe. Na maioria dos pacientes, não se observou aumento nos índices aterogênicos e as elevações de colesterol total responderam a tratamento com agentes hipolipemiantes.

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

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - 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

N^o do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.
CDS 1.0B