

Actemra[®] SC

(tocilizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução injetável para administração subcutânea
162 mg/0,9 mL

Medicamento Antirreumático Biológico Modificador da Doença**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável

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

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO**

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

Princípio ativo: tocilizumabe

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**Artrite reumatoide (AR):**

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

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

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

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

Arterite de células gigantes (ACG):

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP):

Actemra® SC em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. **Actemra®** pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inadequada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS):

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Actemra® SC faz parte dos novos medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença (DMARDs). É considerado um DMARD biológico, porque organismos vivos estão envolvidos na sua produção, o que não ocorre com DMARDs sintéticos, como o metotrexato, por exemplo.

Actemra® SC é um anticorpo (substância que ajuda na defesa do organismo) humanizado que bloqueia a ação da interleucina 6 (IL-6), uma proteína que promove a inflamação crônica na AR. Em pacientes com AR, observam-se níveis elevados de IL-6 na articulação, e seus níveis no sangue correlacionam-se bem com a atividade da doença. Tocilizumabe (TCZ) neutraliza a ação da IL-6, o que resulta em melhora significativa e clinicamente superior quando comparado ao tratamento com DMARDs tradicionais (como o metotrexato [MTX] e outros) em populações estudadas com AR ativa moderada a grave.

A eficácia de **Actemra®** SC subcutâneo foi avaliada em um estudo que incluiu pacientes com artrite reumatoide ativa que não haviam respondido bem a outros tratamentos. O estudo avaliou se havia diferença na proporção de pacientes que obtiveram melhora na semana 24 de estudo em tratamento com **Actemra®** intravenoso ou subcutâneo. Esse estudo demonstrou que **Actemra®** SC foi equivalente a **Actemra®** IV, de acordo com a avaliação de diversos tipos de respostas dos pacientes. Foi também realizado estudo para verificar se **Actemra®** SC poderia inibir a progressão radiográfica em pacientes com artrite reumatoide moderada a severa. Os resultados foram compatíveis com os obtidos com **Actemra®** IV, isto é, os pacientes com **Actemra®** SC apresentaram progressão muito menor em 24 semanas que os pacientes tratados com placebo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Actemra® SC é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida a tocilizumabe ou aos componentes da fórmula.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Geral

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores que incluem tocilizumabe.

Pacientes com infecções ativas (em que o agente causal esteja presente e se multiplicando) não devem iniciar tratamento com **Actemra®** SC, e sua administração deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave, até que seja resolvida. Informe a seu médico se você tem história de infecções recorrentes ou alguma condição subjacente (por exemplo, diverticulite – inflamação do intestino delgado ou grosso ou diabetes) que possa predispor você 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.

Complicações da diverticulite (divertículos são sacos que surgem na parede do intestino grosso)

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

Tuberculose

Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de reativação da tuberculose. Portanto, médicos e seus pacientes com histórico de infecção por tuberculose devem estar atentos quanto à manifestação de sintomas da doença e realizar periodicamente radiografia de tórax. Todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas

Vacinas vivas e / ou vivas atenuadas **não devem** ser administradas a pacientes que estão em tratamento com **Actemra®** SC.

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

Em um estudo aberto randomizado, pacientes adultos com AR tratados com tocilizumabe e MTX conseguiram produzir resposta às vacinas contra pneumonia [vacina antipneumocócica 23-valente (polissacarídea)] e tétano (toxóide tetânico), comparáveis com a resposta de pacientes tratados apenas com MTX.

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos e idosos, se possível, sejam vacinados de acordo com as recomendações atuais, antes do início do tratamento com **Actemra**® SC. O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com **Actemra**® deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes que alteram a função do sistema imunológico (conhecidos como imunossupressores).

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade (inclusive anafilaxias – reação alérgica grave) foram relatadas em associação a tocilizumabe. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas que necessitaram de interrupção permanente de **Actemra**® foram tratadas com sucesso com corticosteroides injetáveis (medicamentos que podem ser utilizados em casos de alergia), epinefrina e outras medicações sintomáticas.

Na fase de pós-comercialização, eventos de hipersensibilidade grave e anafilaxia ocorreram em pacientes tratados com uma variedade de doses de tocilizumabe, com ou sem terapias concomitantes, pré-medicações e/ou reação de hipersensibilidade prévia.

Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, interrompa imediatamente a administração e procure seu médico.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

Informe ao seu médico se você possui alguma doença ativa no fígado ou insuficiência hepática.

Hepatotoxicidade

Observou-se elevação leve a moderada das transaminases hepáticas (substâncias existentes no fígado, responsáveis pela sua função) associada ao tratamento com tocilizumabe. Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos, que são conhecidos por causar hepatotoxicidade (que são tóxicos para o fígado, tais como metotrexato), foram administrados em combinação com tocilizumabe.

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

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

Em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS, as transaminases ALT / AST devem ser monitoradas a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas após esse período.

Este medicamento pode causar danos ao fígado. Por isso, seu uso requer acompanhamento médico estrito e exames laboratoriais periódicos para controle.

Reativação viral

Reativação viral (por exemplo, vírus da hepatite B) tem sido relatada com terapias biológicas para artrite reumatoide. Em estudos clínicos com tocilizumabe, os pacientes recrutados com resultados positivos para o vírus da hepatite foram excluídos 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, mas esclerose múltipla e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica foram relatadas raramente em estudos clínicos para artrite reumatoide.

Neutropenia

O tratamento com tocilizumabe associa-se a maior incidência de neutropenia (diminuição do número de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue). No entanto, não se observou associação entre neutropenia e tratamento de infecções sérias nos estudos clínicos.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia. O tratamento não é recomendado quando o número absoluto de glóbulos brancos (neutrófilos) estiver abaixo de 500/mm³P (0,5 x 10⁹P/L) em pacientes com AR, AIJP e AIJS.

Em pacientes com AR e ACG, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Em pacientes com AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda administração e regularmente após esse período.

Trombocitopenia (redução do número de plaquetas)

O tratamento com tocilizumabe associa-se à redução do número de plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue). No entanto, não se observou associação entre redução do número de plaquetas e o tratamento de casos graves de sangramento nos estudos clínicos.

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

Em pacientes com AR e ACG, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Em pacientes com AIJP e AIJS, as plaquetas devem ser monitoradas no momento da segunda administração e regularmente após esse período.

Parâmetros lipídicos

Foram observadas elevações nos níveis de lipídios (gordura), tais como colesterol, triglicérides e / ou lipoproteína de baixa densidade LDL (popularmente conhecido como “mau colesterol”).

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

Risco cardiovascular

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

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 **Actemra**[®] SC em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese (malformações), mas demonstrou número maior de aborto espontâneo / óbito com dose elevada. A relevância desses dados para humanos é desconhecida.

Actemra[®] SC só deve ser usado se os potenciais benefícios clínicos provenientes de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.

Não se sabe se tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora alguns tipos de anticorpos passem para o leite humano, a absorção de tocilizumabe pela criança por meio do aleitamento é improvável, por causa da rápida desintegração dessas proteínas no estômago. A decisão em se manter / interromper o aleitamento materno ou manter / interromper a terapia com **Actemra**[®] SC deve ser adotada levando em consideração o benefício do aleitamento materno para a criança e o benefício da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Advertências para populações especiais

Pacientes com doença nos rins (insuficiência dos rins), doença no fígado (insuficiência do fígado), crianças e idosos: vide item “Como devo usar este medicamento? – Instruções especiais de administração”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos específicos sobre os efeitos de **Actemra**[®] SC na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que tocilizumabe afete a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Abuso e dependência

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

Até o momento não há informações de que tocilizumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte seu médico.

Principais interações medicamentosas

O metotrexato, anti-inflamatórios gerais (não esteroidais) e corticosteroides não influenciaram a farmacocinética (etapas de transformação do medicamento dentro do organismo, desde sua ingestão até eliminação) de tocilizumabe em pacientes com AR.

Em pacientes com ACG, não foi observado efeito acumulativo da dose de corticosteroide sobre a exposição a tocilizumabe.

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

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 desses medicamentos, pois podem requerer ajuste, a fim de manter o efeito terapêutico.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Actemra® SC seringa preenchida deve ser armazenado no refrigerador, em temperatura entre 2 e 8 °C. **O produto não deve ser congelado.** Mantenha o produto no cartucho para proteger da luz.

Após removido do refrigerador, **Actemra**® SC deve ser administrado dentro de 2 semanas e não deve ser mantido a temperatura maior que 30 °C.

Actemra® SC não deve ser usado depois do prazo de validade mostrado na seringa preenchida e na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Actemra® SC é um líquido amarelado e não contém conservantes.

Não use se o medicamento estiver turvo ou contiver partículas ou se apresentar qualquer cor exceto incolor a amarelada ou se alguma parte da seringa preenchida parecer danificada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Descarte de seringas / perfurocortantes

É indispensável obedecer rigorosamente às normas de uso e descarte da seringa preenchida:

- seringas nunca podem ser reutilizadas;
- coloque todas as seringas usadas em um recipiente para perfurocortantes (recipiente à prova de furos);
- mantenha esse recipiente fora do alcance das crianças;
- evite colocar os recipientes de perfurocortantes no lixo doméstico;
- descarte o recipiente inteiro de acordo com a legislação local ou conforme orientação do seu profissional da saúde.

Os pacientes devem ter um recipiente resistente para descartar todas as seringas usadas.

Descarte de medicamento não utilizado / com prazo de validade vencido

A liberação de produtos farmacêuticos no meio ambiente deve ser reduzida ao máximo. Os medicamentos não podem ser desprezados no esgoto doméstico e deve-se evitar desprezá-los no lixo doméstico. Use os “sistemas de coleta”, se disponíveis na sua região.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dose

Artrite reumatoide (AR)

A dose recomendada de **Actemra**® SC a pacientes adultos com AR é:

- 162 mg, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea.

Actemra® SC pode ser usado isoladamente ou associado com metotrexato ou outras DMARDs sintéticos.

Arterite de Células Gigantes (ACG)

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos com ACG é:

- 162 mg administrada uma vez por semana em injeção subcutânea em combinação com um tratamento com redução gradual de dose de glicocorticoides.

Tocilizumabe pode ser usado isoladamente depois da descontinuação dos glicocorticoides. Caso os sintomas da ACG reapareçam durante o tratamento com tocilizumabe, seu médico poderá considerar a reintrodução e / ou aumento gradual da dose dos glicocorticoides concomitantes.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP)

A dose recomendada de **Actemra**® SC para pacientes com AIJP é:

- 162 mg uma vez a cada três semanas para pacientes com peso corporal menor que 30 kg,

- 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes com peso corporal maior ou igual a 30 kg.

Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS)

A dose recomendada de tocilizumabe a pacientes com AIJS é:

- 162 mg administrados, a cada duas semanas, para pacientes com peso corporal menor que 30 kg,

- 162 mg, a cada semana para pacientes com peso corporal maior ou igual a 30 kg.

Actemra® SC pode ser usado isoladamente ou associado com metotrexato.

Geral

Informações limitadas estão disponíveis sobre a substituição de **Actemra**® intravenoso por **Actemra**® SC em dose fixa.

As formulações subcutâneas de **Actemra**® SC não podem ser aplicadas por via intravenosa.

Para que você possa utilizar **Actemra**® SC em casa, é necessário que esteja seguro (a) sobre a aplicação do medicamento e sempre atento(a) em relação a possíveis reações alérgicas, que devem ser informadas imediatamente a um profissional da saúde, antes da aplicação da dose seguinte. Você também deve saber onde buscar atendimento imediato se surgirem sintomas de uma reação alérgica grave.

Se seus exames laboratoriais mostrarem alterações do fígado, do número de glóbulos brancos ou de plaquetas no sangue, o seu médico precisará ajustar a dose de **Actemra**® SC de acordo com esquemas estabelecidos ou até mesmo suspender a medicação até que o resultado do exame volte para níveis aceitáveis.

Instruções especiais de administração

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

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

Insuficiência dos rins: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência leve ou moderada dos rins.

Actemra® SC não foi estudado em pacientes com insuficiência grave dos rins.

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

Modo de uso

A formulação subcutânea de **Actemra**® SC é aplicada usando a seringa preenchida com dispositivo de segurança da agulha. A primeira injeção precisa ser realizada sob a supervisão de um profissional da saúde. Você deverá ser instruído (a) por seu médico quanto à técnica correta de autoaplicação. Não aplique o medicamento até que você tenha segurança de que compreendeu corretamente as instruções. Os locais recomendados para aplicação da injeção (abdome, coxa e parte superior do braço) devem ser rodiziados, e nunca se deve aplicar o medicamento em pintas, verrugas, cicatrizes ou áreas de pele dolorosas, com manchas roxas, vermelhas ou com alguma lesão.

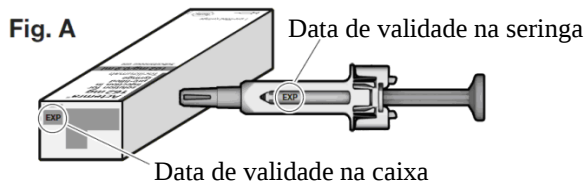
Se você estiver trocando a terapia intravenosa (IV) pela terapia subcutânea (SC) de **Actemra**® deve substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob supervisão de um profissional da saúde qualificado.

Como administrar Actemra® SC em seringa preenchida de uso único com dispositivo de segurança da agulha:

Primeiro passo: verifique visualmente a seringa

- Retire da geladeira a caixa que contém a seringa e abra a caixa. Não toque o gatilho da seringa, pois isso pode danificá-la.

- Remova a seringa da caixa e examine-a visualmente, bem como o medicamento nela contido. Isso é importante para garantir que a seringa e o medicamento estejam em condições seguras de uso.
- Verifique a data de validade na caixa e na seringa (vide Fig. A) para garantir que não esteja vencida. Não utilize a seringa caso a data de validade tenha expirado. Isso é importante para garantir que a seringa e o medicamento estejam em condições seguras de uso.



Descarte a seringa e não a utilize caso:

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

Segundo passo: deixe que a seringa atinja a temperatura ambiente

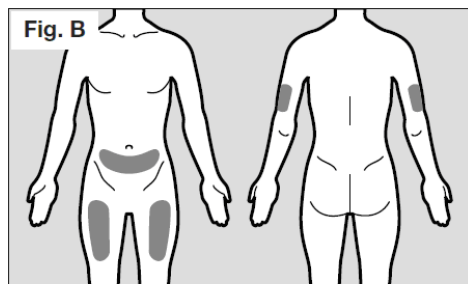
- Não remova a tampa da agulha antes do quinto passo.
- Coloque a seringa em uma superfície plana limpa e deixe que ela atinja a temperatura ambiente por 25 a 30 minutos. Não permitir que a seringa atinja a temperatura ambiente pode resultar em desconforto na injeção e pode ser difícil pressionar o êmbolo.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

Terceiro passo: limpe suas mãos.

- Lave suas mãos com água e sabão.

Quarto passo: escolha e prepare um local de injeção

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



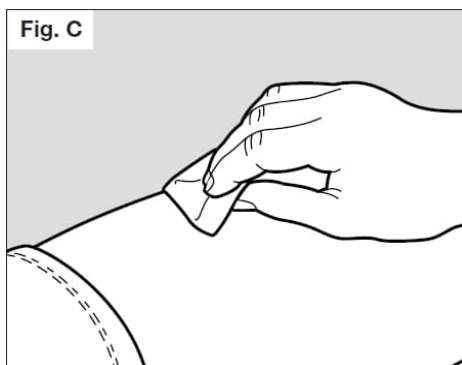
Frente

Atrás



= Locais de injeção

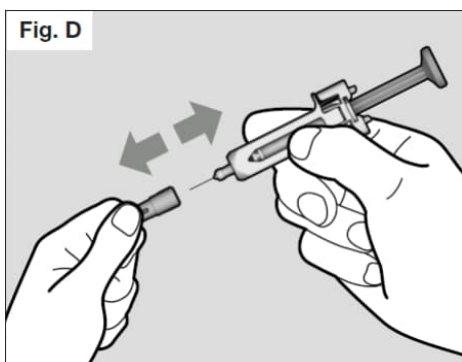
- Você deve usar um local diferente cada vez que for administrar uma injeção em você mesmo, pelo menos três centímetros da área que você utilizou na última injeção. Não injete em áreas que possam causar incômodo por um cinto ou faixa abdominal.
- Não injete em verrugas, cicatrizes, hematomas ou áreas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



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

Quinto passo: remova a tampa da agulha

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



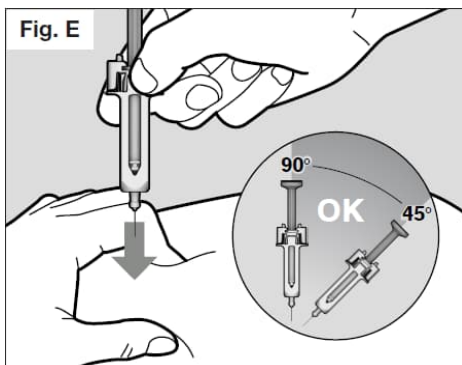
- Não toque na agulha nem deixe que ela toque em qualquer superfície.
- É possível que você veja uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso é normal.
- Descarte a tampa da agulha em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes.

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

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

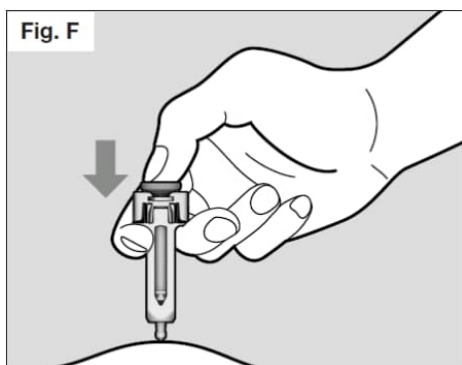
Sexto passo: administre a injeção

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

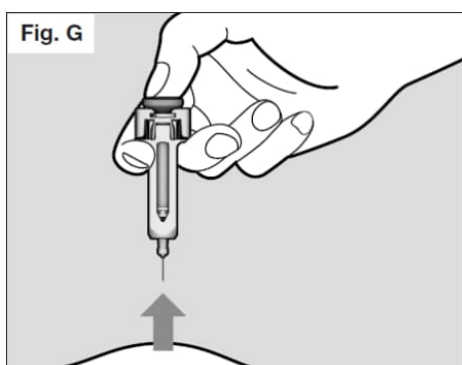


É importante escolher o ângulo correto para garantir que o medicamento seja injetado sob a pele; do contrário, a injeção pode ser dolorosa e o medicamento pode não funcionar.

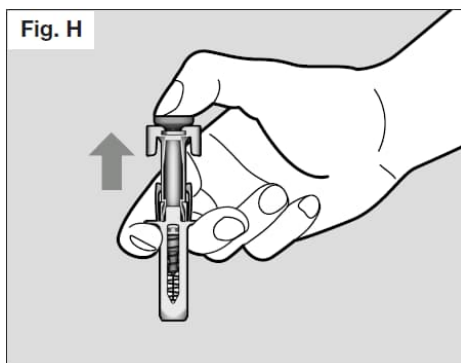
- Então mantenha a seringa na posição e solte a prega de pele.
- Injete lentamente todo o medicamento empurrando suavemente o êmbolo até o fim (vide Fig. F). Você deve pressionar o êmbolo até o final para garantir que esteja recebendo a dose completa do medicamento e para garantir que o gatilho esteja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



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



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



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

Sétimo passo: descarte a seringa

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

É muito importante o uso de **Actemra**® SC exatamente como prescrito por seu médico. Mantenha o controle de sua próxima dose.

Se você perder a sua dose semanal no prazo de sete dias, não a aplique assim que se lembrar. Aguarde até o próximo dia programado.

Se você estiver utilizando **Actemra**® SC em semanas alternadas (em caso de modificações de dose sugeridas pelo seu médico) e perder a sua dose quinzenal no prazo de sete dias, aplique uma dose assim que se lembrar e aplique a sua próxima dose no dia regular previsto.

Se você perder a sua dose semanal ou quinzenal por mais que sete dias ou não tiver certeza de quando utilizar **Actemra**® SC, contate o seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Estudos clínicos

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

Artrite reumatoide

A segurança de tocilizumabe subcutâneo na AR foi avaliada no estudo (SC-I). O estudo comparou a eficácia e segurança de tocilizumabe 162 mg administrado por via subcutânea semanalmente *versus* 8 mg/kg de tocilizumabe administrado por via intravenosa, em 1.262 indivíduos adultos com AR. Todos os pacientes do estudo receberam DMARD(s) não biológicos. A segurança e a imunogenicidade observadas para tocilizumabe administrado por via SC foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe administrado por via IV, e nenhuma nova ou inesperada reação adversa foi observada. A maior frequência de reação no local da aplicação foi observada para **Actemra**® SC.

Arterite de Células Gigantes

A segurança de tocilizumabe subcutâneo foi estudada em um estudo Fase III (WA28119) incluindo 251 pacientes com ACG. A duração total em pacientes anos na população total exposta foi de 138,5 pacientes anos durante a fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo do estudo. O perfil de segurança total observado nos grupos de tratamento com tocilizumabe foi compatível com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe. A taxa de eventos de infecção / infecção grave foi equilibrada entre os grupos de tocilizumabe semanal (200,2/9,7 eventos por 100 pacientes-anos) *versus* placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (156,0/4,2 eventos por 100 pacientes-anos) e placebo mais 52 semanas de redução gradual (210,2/12,5 eventos por 100 pacientes-anos).

Artrite idiopática juvenil poliarticular

O perfil de segurança de tocilizumabe foi estudado em 240 pacientes pediátricos com AIJP. No estudo WA19977, 188 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e no estudo WA28117, 52 pacientes (1 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe SC. O total de pacientes com AIJP expostos a tocilizumabe com relação ao total da população exposta foi de 184,4 pacientes / ano para tocilizumabe IV e 50,4 pacientes / ano para tocilizumabe SC. Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com AIJP foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe com exceção das reações no local de aplicação (vide Tabela 14). Uma maior frequência de reações no local de aplicação foi experimentada por pacientes com AIJP após injeções de tocilizumabe SC em comparação com pacientes adultos com AR.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

A segurança de tocilizumabe subcutâneo foi estudada no estudo clínico Fase III (WA28118) que incluiu 51 pacientes com idade entre 1 a 17 anos. Em geral, as reações adversas apresentadas nos pacientes com AIJS foram semelhantes as apresentadas nos pacientes com AR.

Reações no local de aplicação

Nos estudos de **Actemra**® SC para AR, as reações no local de aplicação (que incluem vermelhidão, coceira, dor e hematoma) foram leves a moderadas em gravidade. A maioria foi resolvida, sem nenhum tratamento, e nenhuma necessitou suspensão da medicação.

Nos estudos de **Actemra**® SC para AIJP, as reações no local de aplicação (que incluem vermelhidão inflamatória da pele, inchaço no local da aplicação, hematoma, dor e coceira) foram leves e não requereram a retirada do paciente do tratamento ou interrupção da dose.

No estudo de **Actemra**® SC para AIJS, as reações no local de aplicação (que incluem: vermelhidão inflamatória da pele, coceira, dor e inchaço no local da aplicação) foram leves e não-sérias e nenhuma das reações no local de aplicação requereram a retirada do paciente do tratamento ou interrupção da dose.

Imunogenicidade

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

Um total de 1.454 pacientes expostos a tocilizumabe SC foi testado para anticorpos antitocilizumabe, 13 pacientes (0,9%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, e, desses, 12 pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos neutralizantes antitocilizumabe.

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

A maioria de um total de 250 pacientes com ACG foi avaliada quanto à presença de anticorpos anti-tocilizumabe. De modo geral, a proporção de pacientes que desenvolveu estes anticorpos induzido pelo tratamento foi baixa entre os grupos de tratamento. Não foi observado nenhum efeito sobre a segurança, a eficácia ou a farmacocinética.

Nos dois estudos em pacientes com AIJP, um total de quatro pacientes (0,5% [1/188] de tocilizumabe IV e 5,8% [3/52] de tocilizumabe SC desenvolveu anticorpos. Não foi observada correlação entre o desenvolvimento do anticorpo e a resposta clínica ou eventos adversos.

No estudo com **Actemra**® SC em pacientes com AIJS, 46 dos 51 pacientes foram testados para anticorpos anti-tocilizumabe no início do estudo e tiveram pelo menos um resultado após o basal. Nenhum paciente desenvolveu resultados positivos a anticorpos anti-tocilizumabe após o início do estudo.

Infecções

Infecções são os eventos mais comumente observadas em AIJP. Os eventos mais comuns observados foram nasofaringite e infecções do trato respiratório. A taxa de infecção em pacientes com AIJP e AIJS tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes tratados com tocilizumabe IV nestas indicações.

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com tocilizumabe foram:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): infecções de vias aéreas superiores, reação no local de aplicação.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): celulite (inflamação dos tecidos abaixo da pele), pneumonia, herpes simples oral (tipo de erupção com vesículas causada por vírus), herpes-zóster (reativação do vírus da varicela em uma raiz nervosa, provocando dor geralmente intensa e vesículas na pele da região correspondente àquele nervo, popularmente conhecido como “cobreiro”), dor na região da barriga, ulcerações na boca (aftas), gastrite, erupções (nome genérico para lesões de pele, geralmente avermelhadas), coceira, urticária (erupção

cutânea, com coceira, caracterizada por placas salientes), dor de cabeça, tonturas, aumento de enzimas do fígado, aumento da pressão sanguínea, leucopenia e neutropenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), aumento de colesterol, aumento de peso, edema periférico, reações alérgicas, tosse, falta de ar e conjuntivite.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): diverticulite (inflamação do intestino delgado ou grosso), estomatite (aftas), úlcera gástrica, aumento da bilirrubina total (pigmento produzido pelo fígado a partir da hemoglobina e que pode se acumular em casos de lesão do próprio fígado ou das vias biliares por onde é eliminado), aumento de triglicérides (tipo de gordura dosada no sangue), nefrotíase (condição na qual um ou mais cálculos estão presentes na pélvis ou nos cálices do rim ou no ureter), hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide).

Artrite reumatoide inicial - não tratado previamente com metotrexato

O perfil de segurança global observado nos pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que não haviam recebido tratamento prévio com MTX e agentes biológicos e que foram tratados com **Actemra**[®], foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe.

Alterações laboratoriais

As alterações em exames laboratoriais encontradas nos estudos clínicos referem-se a alterações de células sanguíneas (número baixo de plaquetas e de neutrófilos), do fígado (elevação de enzimas do fígado) e dos parâmetros lipídicos (elevação de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides). Seu médico avaliará as possíveis alterações laboratoriais.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com tocilizumabe, com base em relatos de casos espontâneos, casos de literatura e casos de programas de estudo não intervencionais.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): hipofibrinogenemia (redução nos níveis de fibrinogênio, o que pode diminuir a coagulação e ocasionar sangramentos).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): anafilaxia (fatal), síndrome de Stevens-Johnson (tipo de reação alérgica, com descamação da pele e mucosas e formação de bolhas), lesão no fígado induzida por medicamento, hepatite e icterícia (aspecto amarelado de pele, mucosas e / ou olhos por causa de níveis elevados de bilirrubina no sangue).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam esse medicamento): insuficiência hepática.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Os dados disponíveis sobre superdose com **Actemra**[®] SC são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado em um paciente com mieloma múltiplo (câncer de um dos tipos de células do sangue, os plasmócitos, em que podem ocorrer também lesões nos ossos) que recebeu uma dose única de 40 mg/kg IV. Apesar da dose elevada, não foram observados efeitos colaterais.

Não foram observados efeitos colaterais graves ao medicamento em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg IV. Nesses indivíduos, observou-se queda do número de glóbulos brancos, que foi limitante da dose.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0655

Produzido por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Alemanha

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

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



VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 23.0A_SC_Pac

Actemra[®]

(tocilizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para diluição para infusão
80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL, e 400 mg/20 mL

Medicamento Antirreumático Biológico Modificador da Doença

APRESENTAÇÕES

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

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

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

Princípio ativo: tocilizumabe

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Artrite reumatoide (AR):

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

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

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

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

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP):

Actemra® em combinação com metotrexato (MTX) está indicado também para tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. **Actemra®** pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inadequada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS):

Actemra® está indicado também para tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente a terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com MTX.

Doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19):

Actemra® é indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos hospitalizados que estão recebendo corticosteroides sistêmicos e que precisam de oxigênio extra para ajudá-los a respirar ou ventilação mecânica (quando são usados meios mecânicos para auxiliar ou substituir a respiração natural).

Síndrome de liberação de citocinas (SLC):

Actemra® é indicado para tratar adultos e crianças com síndrome de liberação de citocinas (SLC) grave ou de risco à vida, um efeito colateral em pacientes tratados com terapias com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR) usadas para tratar determinados tipos de câncer.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Actemra® faz parte dos novos medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença (DMARDs). É considerado um DMARD biológico, porque organismos vivos estão envolvidos na sua produção, o que não ocorre com DMARDs sintéticos, como o metotrexato, por exemplo.

Actemra® é um anticorpo (substância que ajuda na defesa do organismo) humanizado que bloqueia a ação da interleucina 6 (IL-6), uma proteína que promove a inflamação crônica na AR. Em pacientes com AR, observam-se níveis elevados de IL-6 na articulação, e seus níveis no sangue correlacionam-se bem com a atividade da doença.

Tocilizumabe (TCZ) neutraliza a ação da IL-6, o que resulta em melhora significativa e clinicamente superior, quando comparado ao tratamento com DMARDs tradicionais (como o metotrexato [MTX] e outros) em populações estudadas com AR ativa moderada a grave.

O uso de **Actemra®** resultou em normalização dos níveis de hemoglobina (é uma proteína que transporta oxigênio no sangue) em pacientes com níveis de hemoglobina abaixo do limite de normalidade no início dos estudos clínicos com **Actemra®**. Em pacientes com níveis normais de hemoglobina no início dos estudos, **Actemra®** não causou seu aumento significativo.

Actemra® foi mais efetivo que a terapia controle na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Actemra® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida a tocilizumabe ou aos componentes da fórmula.

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

Actemra® é contraindicado a pacientes com COVID-19 que ao mesmo tempo também tenham outras infecções graves ativas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Geral

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

Todas as indicações

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossupressores, que incluem tocilizumabe.

Pacientes com infecções ativas (em que o agente causal esteja presente e se multiplicando) não devem iniciar tratamento com **Actemra®**, e sua administração deve ser interrompida, se o paciente desenvolver infecção grave, até que seja resolvida. Informe seu médico se você tem história de infecções recorrentes ou alguma condição subjacente (por exemplo, diverticulite – inflamação do intestino delgado ou grosso ou diabetes) que possa predispor você a infecções.

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

Em pacientes com COVID-19, tocilizumabe não deve ser administrado se paciente também estiver com qualquer outra infecção grave ativa concomitante.

Complicações da diverticulite (divertículos são sacos que surgem na parede do intestino grosso)

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

Tuberculose

Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de reativação da tuberculose. Portanto, médicos, seus pacientes e os responsáveis pelas crianças com AIJP

ou AIJS com histórico de infecção por tuberculose devem estar atentos quanto à manifestação de sintomas da doença e realizar periodicamente radiografia de tórax. Todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas

Vacinas vivas e / ou vivas atenuadas **não devem** ser administradas a pacientes que estão em tratamento com **Actemra®**. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecções de pessoas que receberam vacinas vivas para pacientes em uso de **Actemra®**.

Em um estudo aberto randomizado, pacientes adultos com AR tratados com tocilizumabe e MTX conseguiram produzir resposta às vacinas contra pneumonia (vacina antipneumocócica 23-valente (polissacarídea)) e tétano (toxóide tetânico), comparáveis com a resposta de pacientes tratados apenas com MTX.

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, se possível, sejam vacinados de acordo com as recomendações atuais antes de iniciar a terapia com **Actemra®**. O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com **Actemra®** deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes que alteram a função do sistema imunológico (conhecidos como imunossupressores).

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade (inclusive reação anafilática – reação alérgica grave) foram relatadas em associação a tocilizumabe. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas que necessitaram de interrupção permanente de **Actemra®** foram tratadas com sucesso com corticosteroides injetáveis (medicamento que podem ser utilizados em casos de alergia), epinefrina e outras medicações sintomáticas. Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante a infusão de tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.

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

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

Informe seu médico se você possui alguma doença ativa no fígado ou insuficiência hepática.

Hepatotoxicidade

Observou-se elevação leve a moderada das transaminases hepáticas (substâncias existentes no fígado, responsáveis pela sua função) associada ao tratamento com tocilizumabe. Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos, que são conhecidos por causar hepatotoxicidade (que são tóxicos para o fígado, tais como metotrexato), foram administrados em combinação com tocilizumabe.

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

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

Em pacientes com AR, AIJP e AIJS, as transaminases ALT / AST devem ser monitoradas a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas após esse período.

Pacientes hospitalizados com COVID-19 podem ter níveis elevados das enzimas do fígado chamadas transaminases (ALT ou AST). A falência múltipla de órgãos com comprometimento do fígado é reconhecida como uma complicação de COVID-19 grave. A decisão de administrar tocilizumabe deve equilibrar o benefício potencial contra os riscos do tratamento com tocilizumabe. Em pacientes com COVID-19 com as enzimas do fígado ALT ou AST elevados acima de 10 x LSN, a administração de tratamento com tocilizumabe não é recomendada.

Em pacientes com COVID-19, as enzimas do fígado ALT/AST devem ser monitorados de acordo com práticas clínicas padrão vigentes.

Este medicamento pode causar danos ao fígado. Por isso, seu uso requer acompanhamento médico estrito e exames laboratoriais periódicos para controle.

Reativação viral

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

Distúrbios desmielinizantes

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

Neutropenia

O tratamento com tocilizumabe associa-se à maior incidência de neutropenia (diminuição do número de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue). No entanto, não se observou associação entre neutropenia e tratamento de infecções sérias nos estudos clínicos.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com neutropenia. O tratamento não é recomendado quando o número absoluto de glóbulos brancos (neutrófilos) estiver abaixo de $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$) em pacientes com AR, AIJP e AIJS. Em pacientes com COVID-19 com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$), o tratamento não é recomendado.

Em pacientes com AR, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Em pacientes com AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda administração e regularmente após esse período.

Em pacientes com COVID-19, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de acordo com práticas clínicas padrão vigentes.

Trombocitopenia (redução do número de plaquetas)

O tratamento com tocilizumabe associa-se à redução do número de plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue). No entanto, não se observou associação entre redução do número de plaquetas e tratamento de casos graves de sangramento nos estudos clínicos.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número reduzido de plaquetas. O tratamento não é recomendado a todos os pacientes, inclusive aquele com COVID-19, com número de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Em pacientes com AR, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Em pacientes com AIJP e AIJS, a contagem de plaquetas deve ser monitorada no momento da segunda administração e regularmente após esse período.

Em pacientes com COVID-19, as plaquetas devem ser monitoradas de acordo com práticas clínicas padrão vigentes.

Parâmetros lipídicos

Foram observadas elevações nos níveis de lipídios (gordura), tais como colesterol, triglicérides e / ou lipoproteína de baixa densidade – LDL (popularmente conhecido como “mau colesterol”).

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

Risco cardiovascular

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

Artrite idiopática juvenil sistêmica

Síndrome de ativação macrofágica (SAM)

A SAM é uma doença grave com risco de morte que pode se desenvolver em pacientes com AIJS. **Actemra**[®] não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM.

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 **Actemra®** em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese (malformações), mas demonstrou número maior de aborto espontâneo / óbito com dose elevada. A relevância desses dados para humanos é desconhecida.

Actemra® só deve ser usado se os potenciais benefícios clínicos provenientes de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.

Não se sabe se tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora alguns tipos de anticorpos passem para o leite humano, a absorção de tocilizumabe pela criança por meio do aleitamento é improvável, por causa da rápida desintegração dessas proteínas no estômago. A decisão em manter / interromper o aleitamento materno ou manter / interromper a terapia com **Actemra®** deve ser adotada, levando em consideração o benefício do aleitamento materno para a criança e o benefício da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Advertências para populações especiais

Pacientes com doença nos rins (insuficiência dos rins), doença no fígado (insuficiência do fígado), crianças e idosos: vide item “Como devo usar este medicamento? – Instruções especiais de administração”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Abuso e dependência

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

Até o momento, não há informações de que tocilizumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

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, por meio de Dextrostix, após a infusão.

Principais interações medicamentosas

O metotrexato, os anti-inflamatórios gerais (não esteroidais) e os corticosteroides não influenciaram a farmacocinética (etapas de transformação do medicamento dentro do organismo, desde sua ingestão até eliminação) de tocilizumabe em pacientes com AR.

Não há experiência do uso de tocilizumabe em combinação com outros antagonistas de TNF ou outros tratamentos biológicos em pacientes com artrite reumatoide. O uso de **Actemra®** com outros agentes biológicos não é recomendado. 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 desses medicamentos, pois elas podem requerer ajuste, a fim de manter o efeito terapêutico.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

O profissional da saúde saberá como armazenar este medicamento depois de aberto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AR é:

- 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas.

A pacientes com peso corporal acima de 100 kg doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJP é:

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

- 8 mg/kg para pacientes $\geq$ 30 kg,

a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AIJS é:

- 12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,

- 8 mg/kg para pacientes $\geq$ 30 kg,

a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com COVID-19 é:

- 8 mg/kg,

a ser administrada uma única vez por infusão intravenosa. Uma dose adicional pode ser necessária.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com SLC é:

- 12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,

- 8 mg/kg para pacientes $\geq$ 30 kg.

Actemra[®] pode ser administrado isolado ou em combinação com corticosteroides.

Se não ocorrer melhora clínica nos sinais e sintomas de SLC após a primeira dose, até 3 doses adicionais de **Actemra**[®] podem ser administradas. O intervalo entre doses consecutivas deve ser de no mínimo 8 horas. Doses acima de 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com SLC.

O tempo total recomendado de infusão de tocilizumabe é de uma hora.

Caso você apresente alterações em exames laboratoriais, seu médico poderá modificar a dose de tocilizumabe ou interromper o tratamento.

Instruções especiais de administração

Crianças: a segurança e a eficácia em pacientes com AIJP e AIJS menores de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

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

Insuficiência dos rins: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência dos rins leve ou moderada.

Actemra[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência dos rins grave.

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

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Actemra®**.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Estudos clínicos

O perfil de segurança nesta seção foi baseado em 5484 pacientes expostos a tocilizumabe em estudos clínicos; a maior parte desses pacientes estava participando de estudos sobre AR (n = 4009), enquanto que o restante da experiência vem de estudos sobre COVID-19 (n = 974), AIJP (n = 188), AIJS (n = 112) e ACG (n = 149). O perfil de segurança de tocilizumabe nessas indicações continua semelhante e não diferenciada.

Pacientes com SLC

A segurança do tocilizumabe na SLC foi estudada em uma análise retrospectiva dos dados de estudos clínicos em que 51 pacientes foram tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (12 mg/kg para pacientes pesando menos de 30 kg), com ou sem corticosteroides em alta dose adicionais, para SLC grave ou de risco à vida induzida por células T do CAR. A mediana de 1 dose de tocilizumabe (faixa: 1 a 4 doses) foi administrada.

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com Actemra® para AR, AIJP e AIJS foram:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções de vias aéreas superiores, reação no local de aplicação.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): celulite (inflamação dos tecidos abaixo da pele), pneumonia, herpes simples oral (tipo de erupção com vesículas causada por vírus), herpes-zóster (reativação do vírus da varicela em uma raiz nervosa, provocando dor geralmente intensa e vesículas na pele da região correspondente àquele nervo, popularmente conhecido como “cobreiro”), dor na região da barriga, ulcerações na boca (aftas), gastrite, erupções (nome genérico para lesões de pele, geralmente avermelhadas), coceira, urticária (erupção cutânea, com coceira, caracterizada por placas salientes), dor de cabeça, tonturas, aumento de enzimas do fígado, aumento da pressão sanguínea, leucopenia e neutropenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), aumento de colesterol, aumento de peso, edema periférico, reações alérgicas, tosse, falta de ar e conjuntivite.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utiliza este medicamento): diverticulite (inflamação do intestino delgado ou grosso), estomatite (aftas), úlcera gástrica, aumento da bilirrubina total (pigmento produzido pelo fígado a partir da hemoglobina e que pode se acumular em casos de lesão do próprio fígado ou das vias biliares por onde é eliminado), aumento de triglicérides (tipo de gordura dosado no sangue), nefrolitíase (condição na qual um ou mais cálculos estão presentes na bexiga ou nos cálices do rim ou no ureter), hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide).

Artrite reumatoide inicial - não tratado previamente com metotrexato

O perfil de segurança global observado nos pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que não haviam recebido tratamento prévio com MTX e agentes biológicos e que foram tratados com **Actemra®**, foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe.

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com Actemra® para COVID-19 foram:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento de enzimas do fígado, constipação, diarreia, náusea, infecção urinária, aumento da pressão sanguínea, hipocalemia (diminuição de potássio no sangue), ansiedade e insônia.

Alterações laboratoriais

As alterações em exames laboratoriais encontradas nos estudos clínicos referem-se a alterações de células sanguíneas (número baixo de plaquetas e de neutrófilos), do fígado (elevação de enzimas do fígado) e dos parâmetros lipídicos (elevação de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides). Seu médico avaliará as possíveis alterações laboratoriais.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com tocilizumabe, com base em relatos de casos espontâneos, casos de literatura e casos de programas de estudo não intervencionais.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): hipofibrinogenemia (redução nos níveis de fibrinogênio, o que pode diminuir a coagulação e ocasionar sangramentos).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): anafilaxia (fatal), síndrome de Stevens-Johnson (tipo de reação alérgica, com descamação da pele e mucosas e formação de bolhas), lesão no fígado induzida por medicamento, hepatite e icterícia (aspecto amarelado de pele, mucosas e / ou olhos por causa de níveis elevados de bilirrubina no sangue).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam esse medicamento): insuficiência hepática.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Os dados disponíveis sobre superdose com **Actemra®** são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado em um paciente com mieloma múltiplo (câncer de um dos tipos de células do sangue, os plasmócitos, em que podem provocar também lesões nos ossos) que recebeu uma dose única de 40 mg/kg IV. Apesar da dose elevada, não foram observados efeitos colaterais.

Não foram observados efeitos colaterais graves provocados pelo medicamento em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg IV. Nesses indivíduos, observou-se queda do número de glóbulos brancos, que foi limitante da dose.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0655

Produzido por: Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 23.0A_IV_Pac



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
21/03/2013	0217293/13-3	Inclusão Inicial de texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2010	670729/10-7	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	20/03/2013	VP / VPS: Faixa etária de uso do medicamento VP: 1. Para que este medicamento é indicado? / 3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 10. Superdose	VP / VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
23/05/2013	0411484/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2013	0290305/13-9	Alteração de texto de bula	14/05/13	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas	VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações Adversas VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
22/10/2014	0952948/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2012	0558474/12-4	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	20/10/14	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 9. Reações adversas	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
14/09/2015	0816536/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4 0238113/13-3	-Inclusão da Via de Administração -Inclusão de Nova Concentração -Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo	17/08/15	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

				0238108/13-7 0238129/13-0	-Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel -Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária -Inclusão de Acondicionament o Primário		8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
18/04/2016	1572914/16-11	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238079/13-0 0238094/13-3 0238104/13-4 0238113/13-3 0238108/13-7 0238129/13-0 0823165/15-6	-Inclusão da Via de Administração -Inclusão de Nova Concentração -Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo -Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel -Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária -Inclusão de Acondicionament o Primário	17/08/15 (aditado em 14/09/15)	VP (Intravenoso – IV) Nenhuma mudança VP (Subcutâneo – SC) Nova bula VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) Inclusão das informações relacionadas à via de administração subcutânea	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
09/12/2016	2582010/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582010/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL

							8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VP (Subcutâneo – SC) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
13/01/2017	0067137/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2017	0067137/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 6. Como devo usar este medicamento? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
24/03/2017	0476447/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	0476447/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS (Intravenoso – IV e Subcutâneo – SC) 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	IV: Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: Caixa com 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo

									de segurança de agulha
19/09/2017	1998944/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	1218872/16-7	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	21/08/17	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas	VP/VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
09/10/2017	2092712/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2016	2661752/16-3	Inclusão de nova indicação terapêutica no país	18/09/17	VPS 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas VP 1. Para que este medicamento é indicado? (SC) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? (SC) 6. Como devo usar este medicamento? (SC e IV) 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? (SC e IV)	VP/VPS	SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 ML
12/12/2017	2275666/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2017	2275666/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP Apresentações	VP	SC: 4 seringas preenchidas de 0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

19/10/2018	1015266/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1015266/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
20/02/2019	0161592/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1) 13/11/2017 2) 16/04/2018	1) 2202464/17-6 2) 0299495/18-0	1) Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País (AIJP SC) 2) Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País (AIJS SC)	1) 21/01/2019 2) 21/01/2019	VPS 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas VP 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
12/04/2019	0333695/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2019	0333695/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2019	VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
12/09/2019	2159275/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2019	2159275/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2019	VPS 5. Advertências e precauções VP	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com

							4. O que devo saber antes de usar este medicamento?		dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
03/10/2019	2319944/19-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1017254/18-8	Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	21/09/2019	VPS 3. Característica Farmacológicas	VPS	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
18/12/2019	3500279/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	3500279/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	VPS 9. Reações Adversas	VPS	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
27/05/2020	1668428/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	1668428/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	VPS Apresentações VP (Intravenoso) Apresentações	VPS/VP	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
27/05/2020	1669794/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	1669794/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	27/05/2020	VPS Apresentações	VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
11/11/2020	3964727/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	18/05/2020	1570114/20-0	Alteração menor de excipiente do produto terminado	19/10/2020	VPS/VP Composição	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha

13/01/2021	0153779/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – 60/12	13/01/2021	0153779/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2021	VPS 8. Posologia e modo de usar VPS/VP Dizeres legais (versão e data de aprovação)	VPS/VP	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
31/03/2022	1468288/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	31/03/2022	1468288/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	31/03/2022	VPS/VP Dizeres legais (RT e endereço matriz)	VPS/VP	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha
11/07/2022	4405655/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/10/2021	3870933/21-3	PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77a. Inclusão ou Modificação de Indicação Terapêutica	13/06/2022	VPS 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas VP 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL

05/10/2022	4781384/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	11/01/2022	0142919/22-1	PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77a. Inclusão ou Modificação de Indicação Terapêutica	05/09/2022	VPS 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas VP 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
03/04/2023	0332024/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	10/06/2022	4282697/22-7	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	13/03/2023	VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha. SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha com lenço de álcool. SC: 1 seringa preenchida de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha. SC: 1 seringa preenchida de 162mg/0,9 mL com

									dispositivo de segurança de agulha com lenço de álcool.
20/05/2024	0667501/24-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	17/08/2023	0866865/23-5	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	22/04/2024	VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
02/06/2025	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	19/08/2024	1130614/24-9	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	05/05/2025	VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	IV: 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL
			02/06/2025	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	02/06/2025	VPS 5. Advertências e Precauções VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	SC: 4 seringas preenchidas de 162mg/0,9 mL com dispositivo de segurança de agulha.

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