

Actemra[®]

(tocilizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução injetável concentrada para diluição para infusão
80 mg/4 mL e 200 mg/10 mL

Medicamento Antirreumático Biológico Modificador da Doença

APRESENTAÇÕES

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

INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

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

Princípio ativo: tocilizumabe

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

INFORMAÇÕES 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?

Actemra[®] está indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) em atividade, de grau moderado a grave, em pacientes adultos quando o tratamento anterior com um esquema combinado de medicamentos convencionais (DMARDs sintéticos) falhou no controle da doença:

- 1) após falha de esquema combinado de medicamentos convencionais (DMARDs sintéticos, ou seja, medicamentos que alteram o curso da artrite reumatoide, incluindo metotrexato) utilizado nas doses e tempo indicados;
- 2) após falha de um medicamento anti-TNF (usado para reduzir os efeitos do TNF, que é uma proteína produzida pelo próprio organismo para desencadear reações de defesa e aparece muito aumentada em certos tipos de câncer e doenças autoimunes) utilizado na dose e tempo indicados.

Na AR, **Actemra[®]** pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e / ou outros medicamentos antirreumáticos.

Actemra[®] em combinação com metotrexato (MTX) está indicado também para tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) 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 inapropriada.

Actemra[®] está indicado também para tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente a terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos. Na AIJS, **Actemra[®]** pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Actemra[®] faz parte dos novos medicamentos antirreumáticos 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 ao tocilizumabe ou aos componentes da fórmula.

O tratamento com **Actemra**[®] 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 e que tenham conhecimento suficiente sobre o produto.

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

Geral

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-lo(a) 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.

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 com AR. 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. 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 aqueles com AIJP ou AIJS, 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 para artrite concomitantes, pré-medicações e/ou reação de hipersensibilidade prévia. Na fase de pós-comercialização, casos com desfecho fatal foram relatados durante o uso de **Actemra**[®] intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

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

Reativação viral

Reativação viral (por exemplo, vírus da hepatite B) tem sido relatada 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.

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.

Exames laboratoriais

Neutropenia (diminuição do número de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue)

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

No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao 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 $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$).

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

Na AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas.

Trombocitopenia (redução do número de plaquetas, células responsáveis pela coagulação do sangue)

O tratamento com tocilizumabe associa-se à redução do número de plaquetas.

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

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

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

Na AIJP e AIJS, a contagem de plaquetas deve ser monitorada no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas.

Elevação das transaminases hepáticas (substâncias existentes no fígado, responsáveis pela sua função)

Nos estudos clínicos, foi observada elevação leve a moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento com tocilizumabe, sem progressão para danos no fígado. Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos com potencial hepatotóxico (que são tóxicos para o fígado, tais como metotrexato) foram administrados concomitantemente com tocilizumabe.

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

Na AR, as transaminases devem ser monitoradas de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Na AIJP e AIJS, as transaminases devem ser monitoradas no momento da segunda infusão e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas.

Parâmetros lipídicos (quantidade de gordura)

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

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

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.

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 Destrostix, após a infusão.

Principais interações medicamentosas

O metotrexato, os anti-inflamatórios gerais (não esteroideais) e os corticosteroides não influenciaram a farmacocinética (etapas de transformação do medicamento dentro do organismo, desde sua ingestão até eliminação) de 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**[®] 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.

Geral

A dose recomendada de tocilizumabe a pacientes adultos com AR é de 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 < 30 kg,

- 8 mg/kg para pacientes ≥ 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 < 30 kg,

- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg,

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

O tempo total de infusão de tocilizumabe é de, aproximadamente, 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 de tocilizumabe intravenoso em crianças com condições diferentes de AIJP ou AIJS não foram estabelecidas. Não há estudos com crianças abaixo de 2 anos.

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

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

Actemra[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência dos rins moderada a 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?

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com **Actemra**[®] isoladamente ou em combinação com metotrexato e outros DMARDs foram:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções de vias aéreas superiores.

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, reação no local de aplicação, 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 pélvis ou nos cálices do rim ou no ureter), hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide).

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.

Pós-comercialização

O perfil de segurança no período de pós-comercialização é consistente com os dados dos estudos clínicos, com exceção de relatos de anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumabe intravenoso. Síndrome de Stevens-Johnson (tipo de reação alérgica, com descamação da pele e mucosas e formação de bolhas) tem sido relatada durante o tratamento com tocilizumabe.

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.

MS – 1.0100.0655

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

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

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/08/2015.

CDS 11.0F_Pac



Actemra[®]

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

Caixa com 1 ou 4 seringas preenchidas de uso único com dispositivo de segurança da agulha e envelope com lenços de álcool. Cada seringa de 0,9 mL contém 162 mg de tocilizumabe.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Princípio ativo: tocilizumabe

Excipientes: polissorbato 80, L-arginina, cloridrato de L-arginina, L-metionina, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratada 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?

Actemra® SC está indicado para o tratamento da artrite reumatoide em atividade, de grau moderado a grave, em pacientes adultos quando o tratamento anterior com um esquema combinado de medicamentos convencionais (DMARDs sintéticos) falhou no controle da doença:

- 3) após falha de esquema combinado de medicamentos convencionais (DMARDs sintéticos, ou seja, medicamentos que alteram o curso da artrite reumatoide, incluindo metotrexato) utilizado nas doses e tempo indicados;
- 4) após falha de um medicamento anti-TNF (usado para reduzir os efeitos do TNF, que é uma proteína produzida pelo próprio organismo para desencadear reações de defesa e aparece muito aumentada em certos tipos de câncer e doenças autoimunes) utilizado na dose e tempo indicados.

Actemra® SC pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e / ou outros medicamentos antirreumáticos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Actemra® SC faz parte dos novos medicamentos antirreumáticos 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 que tenham conhecimento suficiente sobre o produto.

A substituição por qualquer outro medicamento biológico requer o consentimento do médico prescritor.

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-lo(a) 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 com AR. 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. 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 antimicrobacteriana 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.

Se for possível, é preferível atualizar o calendário de vacinas antes do início do tratamento com **Actemra**[®] SC.

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. 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.

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.

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.

Exames laboratoriais

Neutropenia (diminuição do número de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue)

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

No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao 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 $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$). Na AR, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Trombocitopenia (redução do número de plaquetas, células responsáveis pela coagulação do sangue)

O tratamento com tocilizumabe associa-se à redução do número de plaquetas.

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

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

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

Elevação das transaminases hepáticas (substâncias existentes no fígado, responsáveis pela sua função)

Nos estudos clínicos, foi observada elevação leve a moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento com tocilizumabe, sem progressão para danos no fígado. Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos com potencial hepatotóxico (que são tóxicos para o fígado, tais como metotrexato) foram administrados concomitantemente com tocilizumabe.

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

Na AR, as transaminases devem ser monitoradas de quatro a oito semanas após o início do tratamento e regularmente após esse período.

Parâmetros lipídicos (quantidade de gordura)

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

Os níveis de lipídios devem ser monitorados na AR 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.

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.

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.

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 8 horas 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?

Geral

A dose recomendada de **Actemra**[®] SC a pacientes adultos com AR é de 162 mg, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea. **Actemra**[®] SC pode ser usado isoladamente ou associado com metotrexato ou outras DMARDs sintéticos.

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

Pacientes que estiverem trocando a terapia intravenosa (IV) pela terapia subcutânea (SC) de **Actemra**[®] devem substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob supervisão de profissional da saúde qualificado.

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 a eficácia de tocilizumabe SC não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos.

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 dos rins.

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

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

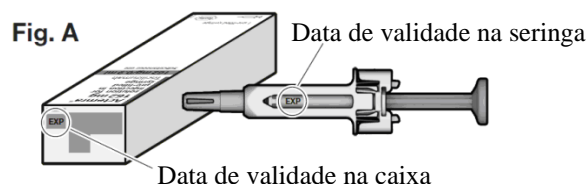
Modo de uso

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.

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 (Ver 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.

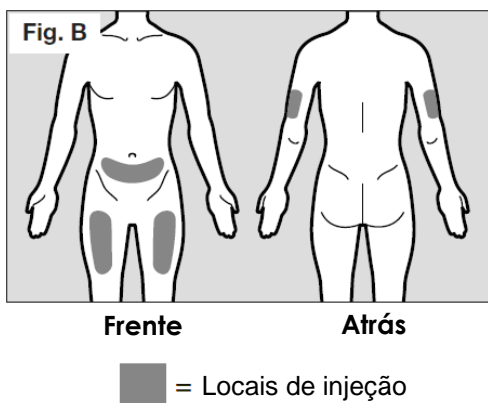
- Coloque a seringa em uma superfície plana limpa e deixe que ela atinja a temperatura ambiente por 25 a 30 minutos. Não permitir que a seringa atinja a temperatura ambiente pode resultar em desconforto na injeção e pode ser difícil pressionar o êmbolo. Não aqueça a seringa de nenhuma outra maneira.

Terceiro passo: limpe suas mãos.

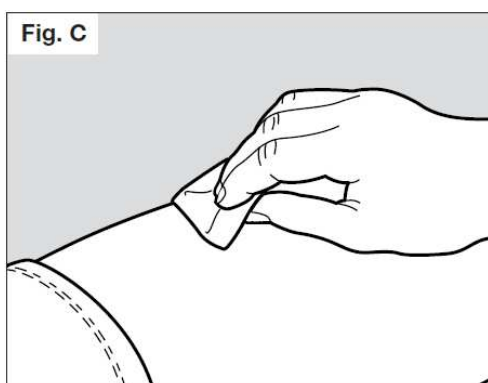
- Lave suas mãos com água e sabão.

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. (Ver Fig. B)
- Caso um cuidador esteja administrando a injeção, a área externa da parte superior dos braços também pode ser utilizada. (Ver Fig. B)



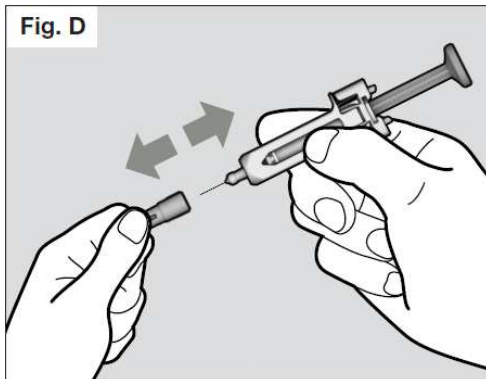
- Você deve usar um local diferente cada vez que for administrar uma injeção em você mesmo, pelo menos três centímetros da área que você utilizou na última injeção. Não injete em áreas que possam causar incômodo por um cinto ou faixa abdominal.
- Não injete em verrugas, cicatrizes, hematomas ou áreas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



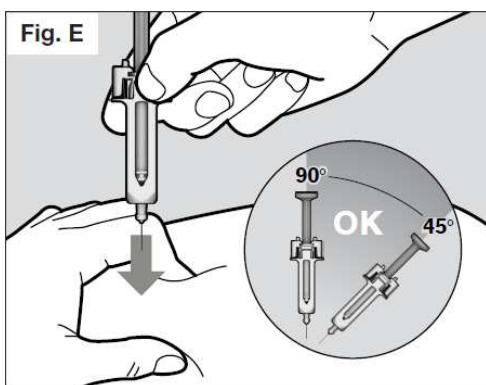
- Não toque na agulha nem deixe que ela toque em qualquer superfície.
- É possível que você veja uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso é normal.
- Descarte a tampa da agulha em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes.

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

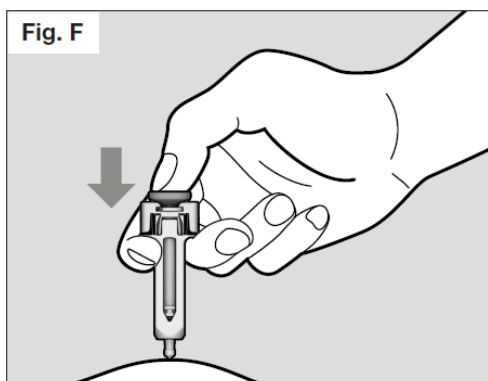
- Segure a seringa confortavelmente em sua mão.
- Para assegurar-se de que a agulha pode ser inserida corretamente sob a pele, belisque uma prega de pele na área de injeção limpa com sua mão livre. Beliscar a pele é importante para garantir que você está injetando sob a pele (no tecido adiposo), e não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



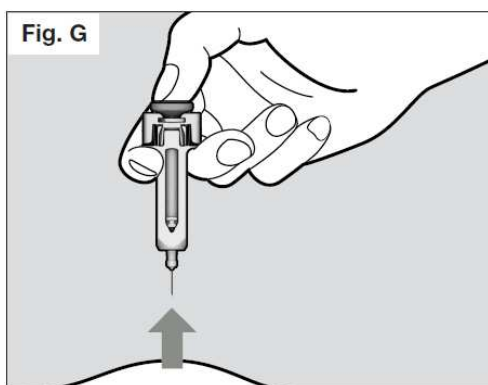
É importante escolher o ângulo correto para garantir que o medicamento seja injetado sob a pele; do contrário, a injeção pode ser dolorosa e o medicamento pode não funcionar.

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

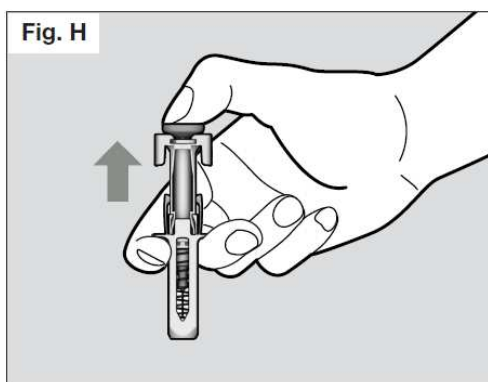
pressionado, o revestimento da agulha não se estenderá para cobrir a agulha quando ela for removida. Caso a agulha não esteja coberta, proceda com cautela e coloque a seringa em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos, para evitar ferimentos com a agulha.



- 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. (Ver 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. (Ver 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 aplique-a 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 – Pacientes tratados com Actemra[®] SC:

A segurança de tocilizumabe subcutâneo na AR foi avaliada no estudo (SC-I). O estudo comparou a eficácia e segurança de tocilizumabe 162 mg administrado por via subcutânea semanalmente *versus* 8 mg/kg de tocilizumabe administrado por via intravenosa, em 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 (vide reações adversas descritas no item “Experiência advinda de pacientes tratados com a formulação intravenosa de **Actemra**[®]”). A maior frequência de reação no local da aplicação foi observada para **Actemra**[®] SC.

Reações no local de aplicação

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

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.

Experiência advinda de pacientes tratados com a formulação intravenosa de Actemra[®]

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com **Actemra**[®] isoladamente ou em combinação com metotrexato e outros DMARDs foram:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento): infecções de vias aéreas superiores.

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, reações no local da aplicação, 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), nefrotólise (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).

Alterações laboratoriais – Actemra® administrado por via intravenosa e subcutânea

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.

Pós-comercialização

O perfil de segurança no período pós-comercialização da formulação intravenosa é consistente com os dados dos estudos clínicos, com exceção de relatos de anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumabe intravenoso. Síndrome de Stevens-Johnson (tipo de reação alérgica, com descamação da pele e mucosas e formação de bolhas) tem sido relatada durante o tratamento com a formulação intravenosa de tocilizumabe.

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 via de administração e nova concentração 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.

MS - 1.0100.0655

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

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça

Por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Alemanha

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/09/2015.



CDS 11.0F_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	14/05/2013	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas	VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2013	0492715/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2014	0252930/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações Adversas VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
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	20/10/2014	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 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	13/01/2015	0030083/15-7	Notificação de	Não	VP:	VP/VPS	Caixa com 1

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	aplicável	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 9. Reações adversas		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 0238108/13-7 0238129/13-0	Inclusão da Via de Administração Inclusão de Nova Concentração Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária Inclusão de Acondicionamento Primário	17/08/2015	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este 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	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL ou 200 mg/10 mL
18/04/2016	Não disponível	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	17/08/2015 (aditado em 14/09/2015)	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

					Local de Fabricação do Produto a Granel				agulha
					Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária				
					Inclusão de Acondicionamen to Primário				

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