

TyenneTM
(tocilizumabe)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável para administração subcutânea
162 mg/0,9 mL

Tyenne™ tocilizumabe

Medicamento Biológico Antirreumático Modificador da Doença

APRESENTAÇÕES:

Solução injetável

Tyenne (tocilizumabe) 162 mg/0,9 mL:

Seringa:

Caixa com 4 seringas de dose única pronta para uso. Cada seringa de 0,9 mL contém 162 mg de tocilizumabe.

Caneta:

Caixa com 4 canetas de dose única pronta para uso. Cada caneta de 0,9mL contém 162 mg de tocilizumabe.

**VIA SUBCUTÂNEA (SC) SERINGA - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS
VIA SUBCUTÂNEA (SC) CANETA - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS**

COMPOSIÇÃO:

Cada 0,9 mL de Tyenne (tocilizumabe) contém 162 mg de tocilizumabe.

Princípio ativo: tocilizumabe.

Excipientes: arginina, histidina, ácido láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Obs.: pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH.

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): apresentação SC (Caneta e Seringa)

Tyenne (tocilizumabe) 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, Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Tyenne (tocilizumabe) 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, Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e/ou outros DMARDs.

Arterite de células gigantes (ACG): apresentação SC (Caneta e Seringa)

Tyenne (tocilizumabe) está indicado para o tratamento de arterite de células gigantes em pacientes adultos.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apresentação SC Caneta

Tyenne (tocilizumabe) 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 12 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apresentação SC Seringa

Tyenne (tocilizumabe) 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. Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS): apresentação SC Caneta

Tyenne (tocilizumabe) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 12 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.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS): apresentação SC Seringa

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Tyenne (tocilizumabe) 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.

Tyenne (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) intravenoso ou subcutâneo. Esse estudo demonstrou que Actemra® SC (tocilizumabe) foi equivalente a Actemra® (tocilizumabe) IV, de acordo com a avaliação de diversos tipos de respostas dos pacientes. Foi também realizado estudo para verificar se Actemra® (tocilizumabe) SC poderia inibir a progressão radiográfica em pacientes com artrite reumatoide moderada a severa. Os resultados foram compatíveis com os obtidos com Actemra® (tocilizumabe) IV, isto é, os pacientes com Actemra® (tocilizumabe) SC apresentaram progressão muito menor em 24 semanas que os pacientes tratados com placebo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

O tratamento com Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe), 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). 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 Tyenne (tocilizumabe).

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

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 Tyenne (tocilizumabe). O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com Tyenne (tocilizumabe) deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes que alteram a função do sistema imunológico (conhecidos como imunossuppressores).

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 Tyenne (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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.

Neoplasia maligna

O risco de neoplasia maligna está aumentado em doentes com AR. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna.

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 Tyenne (tocilizumabe) 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.

Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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.

Para obter informações sobre os materiais educativos de Tyenne como: cartão de lembrete e folheto informativo do paciente acesse: www.kabicarebrasil.com.br

O cartão de lembrete do paciente também acompanha o cartucho deste medicamento.

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

Tyenne (tocilizumabe) seringa/caneta preenchidas devem ser armazenados no refrigerador, em temperatura entre 2 e 8 °C. O produto não deve ser congelado. Mantenha o produto no cartucho para proteger da luz.

Tyenne (tocilizumabe) não deve ser usado depois do prazo de validade mostrado na seringa/caneta preenchida e na embalagem.

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

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

Tyenne (tocilizumabe) é uma solução límpida e incolor a amarelo pálido, 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/caneta 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/canetas/perfurocortantes

Descarte a seringa/caneta em um recipiente específico para objetos perfurocortantes após o uso.

- Seringas/canetas nunca podem ser reutilizadas;
- Mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.
- Não descarte o sistema de aplicação contendo a agulha no lixo doméstico.
- Caso seja necessário, descarte o sistema de aplicação contendo a agulha em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados.
- O descarte deve ser realizado de acordo com as exigências locais.
- O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

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 Tyenne (tocilizumabe) a pacientes adultos com AR é:

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

Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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.

Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente ou associado com metotrexato.

Geral

Informações limitadas estão disponíveis sobre a substituição de Tyenne (tocilizumabe) intravenoso por Tyenne (tocilizumabe) SC em dose fixa.

As formulações subcutâneas de Tyenne (tocilizumabe) não podem ser aplicadas por via intravenosa.

Para que você possa utilizar Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 menores de 1 ano de idade e AIJP menores de 2 anos de idade com tocilizumabe subcutâneo 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 (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) é aplicada usando a seringa/caneta preenchida com dispositivo de segurança da agulha.

A caneta preenchida não deve ser utilizada para tratar doentes pediátricos < 12 anos de idade, uma vez que existe um risco potencial de injeção intramuscular devido a uma camada mais fina de tecido subcutâneo.

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 Tyenne (tocilizumabe) deve substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob supervisão de um profissional da saúde qualificado.

Instruções para preparo e administração de Tyenne (tocilizumabe) em SERINGA PRONTA

PARA USO E CANETA devem ser verificados no final dessa bula.

Siga a orientação do 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe), contate o seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) SC em pacientes com AIJS, 46 dos 51 pacientes foram testados para anticorpos antitocilizumabe 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® (tocilizumabe), 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 DESTA MEDICAMENTA?

Os dados disponíveis sobre superdose com Tyenne (tocilizumabe) são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado com Actemra® (tocilizumabe) 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.

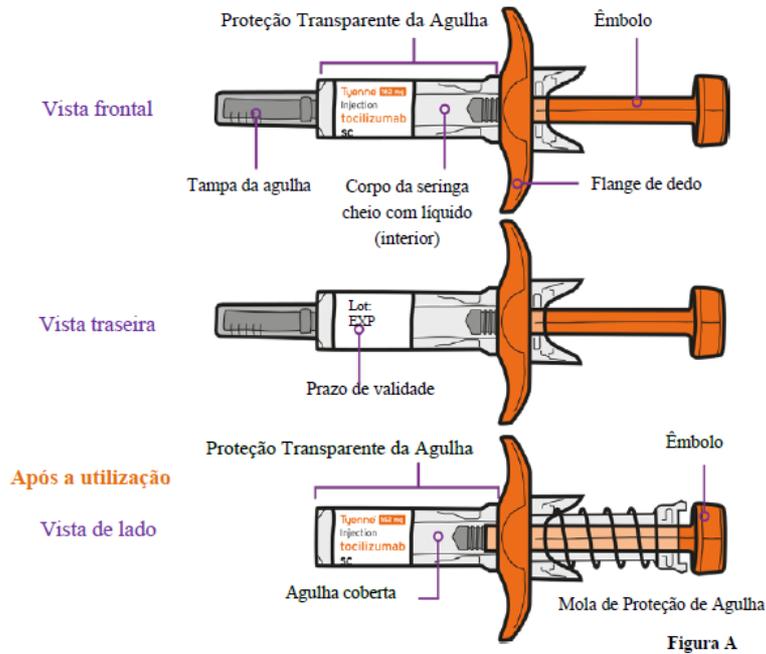
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS**Registro:** 1.0041.0236**Produzido por:**
Merck Serono S.p.A.
Bari – Itália**Importado e Registrado por:**
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652
Barueri - SP
CNPJ: 49.324.221/0001-04**SAC: 0800 707 3855****VENDA SOB PRESCRIÇÃO****Instruções para preparo e administração de Tyenne (tocilizumabe) em SERINGA PRONTA PARA USO:**

- Apenas utilize seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) se o seu profissional de saúde o tiver treinado sobre como utilizá-la corretamente.
- Tyenne (tocilizumabe) é uma seringa de uso único.
- A seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) tem um protetor de agulha transparente que cobre a agulha após o fim da injeção.
- Mantenha a seringa de Tyenne (tocilizumabe) e o recipiente de descarte de objetos cortantes fora do alcance e da vista das crianças.
- Não agite. Agitar pode danificar a seringa e o medicamento.
- Não use Tyenne (tocilizumabe) se o líquido estiver turvo ou colorido, ou se tiver partículas ou lascas. O líquido deve estar claro e incolor.
- Não tente ativar o compartimento de proteção agulha antes de injetar.
- Não insira seus dedos na abertura do compartimento de proteção da agulha.
- Não use uma seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) que tenha sido congelada ou deixada sob luz solar direta.
- Não utilize a seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) se esta tiver caído ou estiver esmagada, uma vez que a seringa pode estar quebrada mesmo que não consiga ver a ruptura. Use uma nova seringa.

Sobre a seringa:

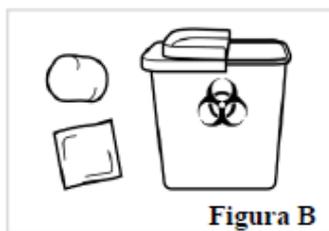
Antes da Utilização



PASSO 1: Preparação da sua injeção

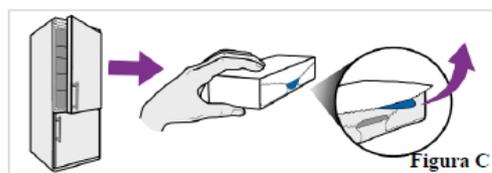
Cada caixa de seringa pronta para uso de TYENNE (tocilizumabe) contém uma seringa.

- 1.1 Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.
- 1.2 Material necessário (Figura B):



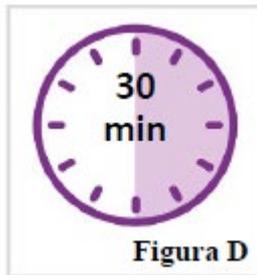
1.2 Você também precisará de: um lenço umedecido em álcool, algodão ou gaze e um recipiente para descartar objetos cortantes. Deixe-o aberto para que fique pronto para o uso. (ver **Passo 7: “Descarte a sua seringa”**).

- 1.3 Retire a caixa do refrigerador. (Figura C).



1.4 Remova a embalagem de plástico de Tyenne (tocilizumabe) da caixa: Coloque a embalagem de plástico com a seringa sobre uma superfície limpa e plana.

1.5 Deixe a seringa na embalagem de plástico à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da sua utilização para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente (**Figura D**). Injetar o medicamento frio pode fazer com que a sua injeção seja desconfortável e dificultar a introdução do êmbolo.



Atenção: não aqueça a seringa de outra maneira como no micro-ondas, com água quente ou sob a luz do sol direta. Não remova a tampa da agulha enquanto deixa a seringa atingir a temperatura ambiente.

1.6 Prepare e verifique os seus registos de locais de injeção anteriores. Isto irá ajudá-lo a escolher o local de injeção adequado para esta injeção (ver **Passo 8 "Registrar a sua injeção"**).

PASSO 2: Lavar as suas mãos

2.1 Lave bem suas mãos com sabonete e água e seque-as.

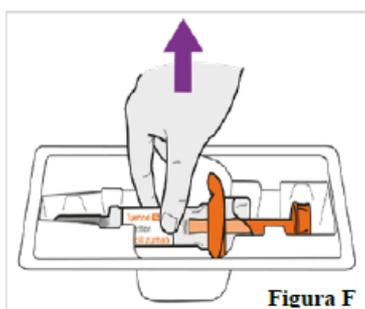
Atenção: luvas não substituirão a lavagem das mãos. (**Figura E**).



PASSO 3: Verificar a seringa

Retire Tyenne (tocilizumabe) seringa da embalagem de plástico.

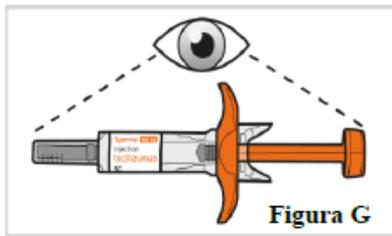
- Coloque dois dedos de cada lado, no meio na proteção transparente da agulha.
- Puxe a seringa para cima e para fora da embalagem (**Figura F**).



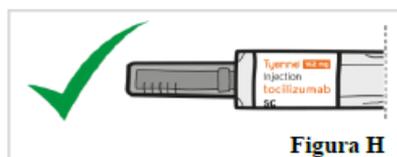
Não segure na seringa pelo êmbolo ou pela tampa da agulha. Se o fizer, pode danificar a seringa ou ativar a proteção transparente da agulha.

3.1 Verifique a seringa para ter certeza que:

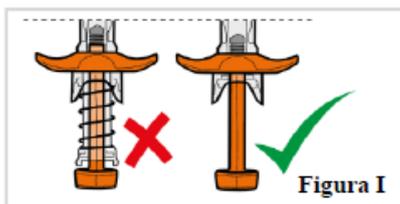
- a seringa, o compartimento de proteção da agulha e a tampa da agulha não estão quebrados ou danificados (**Figura G**).



• A tampa da agulha está seguramente presa. (**Figura H**).



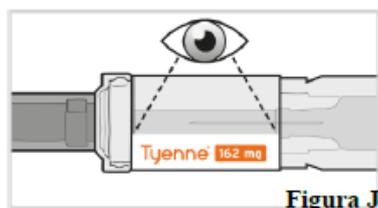
• A mola de proteção da agulha não está estendida. (**Figura I**)



Atenção: não use a seringa se houver qualquer sinal de dano. Caso haja, descarte a seringa em um lixo específico para objetos cortantes e contate seu profissional de saúde. (ver **Passo 7 “Descarte a sua seringa”**).

3.2 Verifique o líquido através da janela transparente da seringa para garantir que:

• O líquido é límpido e incolor a amarelo-pálido, e isento de partículas e lascas (**Figura J**).

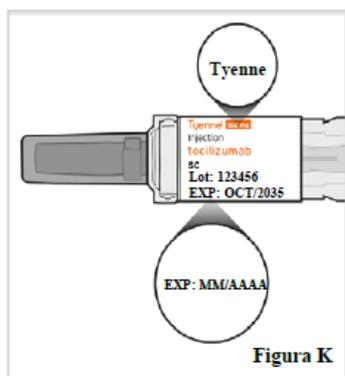


Aviso: Não use a seringa se o líquido contiver partículas, estiver turvo ou colorido, apresentar flocos ou apresentar qualquer sinal de dano. Nesse caso, jogue-o fora em um recipiente para descarte de objetos cortantes e entre em contato com seu profissional de saúde ou farmacêutico. (ver "**Passo 7: “Descarte a sua seringa”**").

3.3 Verifique o rótulo na seringa para ter certeza que:

- o nome na seringa é do produto Tyenne (tocilizumabe). (**Figura K**).
- a data de validade da seringa não foi ultrapassada. (**Figura K**).

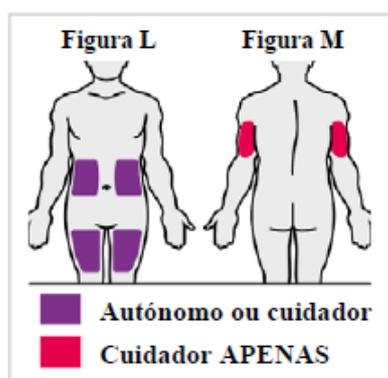
Atenção: não use a seringa se: o nome não é do produto Tyenne (tocilizumabe), ou se a data de validade expirou. Caso isso aconteça, descarte a seringa em um lixo específico para objetos cortantes e contate seu profissional de saúde.



PASSO 4: Escolher o local de injeção

4.1 Escolha um local para injeção (**Figura L**): topo das coxas ou abdômen (a injeção deve ser em ao menos 5 cm de distância do umbigo).

- Se estiver a injetar em outra pessoa, pode escolher a parte de trás do braço (**Figura M**).



4.2 Escolha um local diferente (ao menos 3 cm de distância da última injeção) a cada injeção para reduzir vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Atenção: não injete em uma área que esteja dolorida, machucada, vermelha, dura, com cicatrizes ou onde há estrias. Se o paciente tiver psoríase, não injete em nenhuma lesão ou em manchas vermelhas, grossas, elevadas ou escamosas.

PASSO 5: Limpar o local de injeção

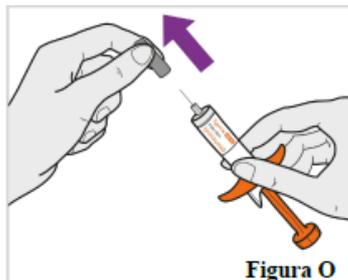
5.1 Limpe a pele do local da injeção com o lenço umedecido em álcool. (**Figura N**).

Atenção: não assopre ou toque no local da injeção após limpar.



PASSO 6. Administrar a sua injeção

6.1 Remova a tampa da agulha. Sempre segure a seringa pelo compartimento de proteção da agulha. Segure a seringa para cima e remova a tampa da agulha na mesma direção (**Figura O**).



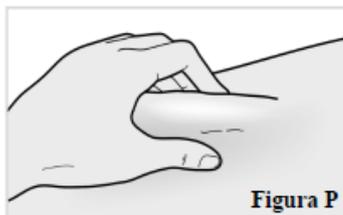
Você poderá ver gotas de líquido na ponta da agulha.

Descarte a tampa da agulha.

Atenção: não toque na agulha.

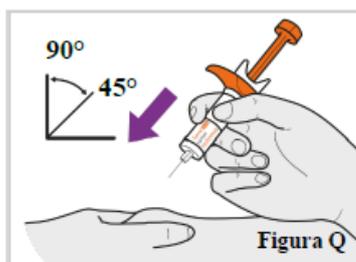
6.2 Pince a pele.

Segure a seringa como um lápis. Com a outra mão, gentilmente pince a pele (sem apertar) para evitar injetar o medicamento em um músculo. (**Figura P**).



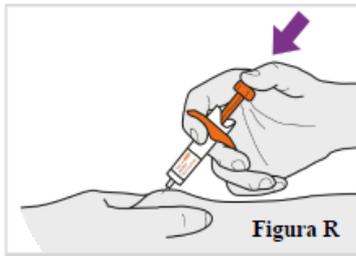
6.3 Insira a agulha.

Com um movimento curto e rápido, empurre a agulha dentro da pele em um ângulo entre 45° e 90°. (**Figura Q**). Dê a injeção no ângulo que o seu médico lhe indicou a utilizar.

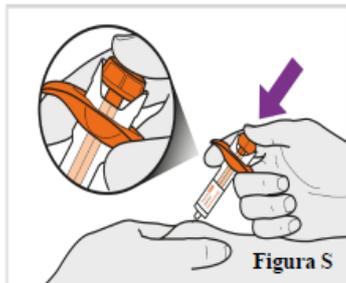


6.4 Injete o medicamento.

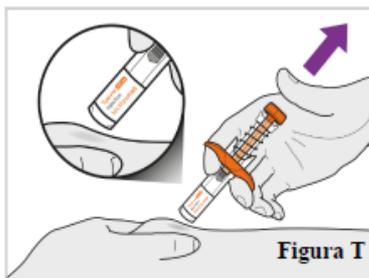
Use seu polegar para gentilmente empurrar o êmbolo. (**Figura R**).



- Dê um empurrão final no êmbolo para garantir que toda a dose tenha sido injetada. Segure firme a seringa sem movê-la, no mesmo ângulo. (**Figura S**).



Não remova a agulha da pele quando o êmbolo chegar ao final. Devagar, solte o polegar. Isso vai permitir que a agulha se mova para cima, para dentro do compartimento de proteção da agulha, que a cobrirá totalmente. (**Figura T**). Solte a pele pinçada.



Atenção: contate o profissional de saúde se: não foi injetada a dose inteira ou se o compartimento de proteção da agulha não foi ativado após a injeção. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

Não reutilize a seringa no caso de injeção parcial. Não tente colocar a agulha no compartimento de proteção, pois isso pode levar a lesão por picada de agulha

6.5 Se houver sangue ou líquido no local da injeção, gentilmente pressione algodão ou gaze na pele (**Figura U**).



PASSO 7: Descarte a sua seringa

7.1 Descarte a seringa em um recipiente específico para objetos perfurocortantes após o uso. (**Figura V**).

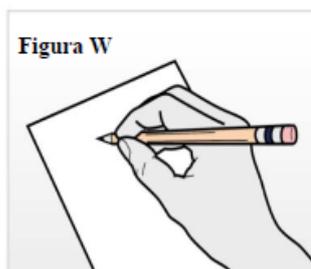


Atenção:

- Mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.
- Não descarte o sistema de aplicação contendo a agulha no lixo doméstico.
- Caso seja necessário, descarte o sistema de aplicação contendo a agulha em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados.
- O descarte deve ser realizado de acordo com as exigências locais.
- O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

PASSO 8: Registrar a sua injeção

8.1 Para ajudar a lembrar quando e onde aplicar a próxima dose do medicamento, você pode manter um registro das datas e locais de injeção usados, além do número do lote e se houve algum problema na injeção. (**Figura W**).

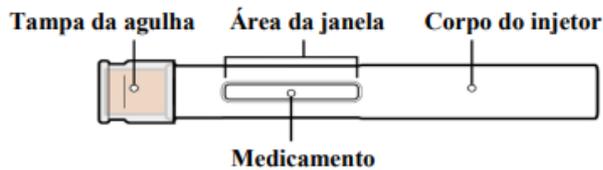


Instruções para preparo e administração de TYENNE (tocilizumabe) em CANETA:

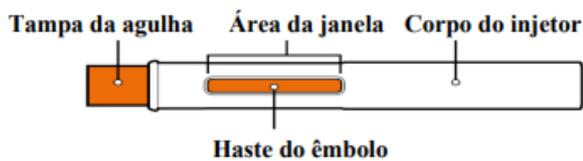
- Utilize Tyenne (tocilizumabe) em canetas apenas se o seu profissional de saúde o tiver treinado para a utilizar corretamente.
- Tyenne (tocilizumabe) em caneta é apresentado como uma caneta pré preenchida de utilização única pronta a utilizar para administrar uma dose completa de tocilizumabe.
- Sempre injete usando a técnica que seu profissional de saúde lhe ensinou.
- Crianças com menos de 12 anos de idade não podem se injetar e a injeção deve ser feita por um adulto treinado.
- Mantenha a caneta de Tyenne (tocilizumabe) fora do alcance das crianças.
- Não insira os dedos na abertura da proteção de segurança.
- Não utilize uma caneta de Tyenne (tocilizumabe) que tenha sido congelada ou exposta à luz solar direta.
- Fale com o seu profissional de saúde em caso de dúvidas.
- Não agite. Agitar pode danificar a caneta e o medicamento

Sobre a caneta:

Antes da Utilização



Após a utilização

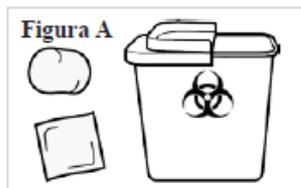


PASSO 1: Preparação da sua injeção

1.1 Prepare uma superfície plana e limpa, como uma mesa ou bancada, em uma área bem iluminada.

1.2 Você também precisará (**Figura A**):

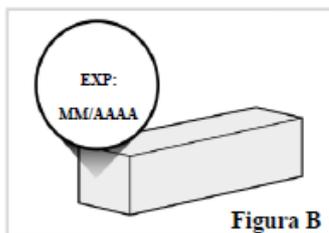
- lenço umedecido em álcool;
- algodão ou gaze, e
- recipiente para descarte de objetos cortantes.



1.3 Retire a caixa do refrigerador

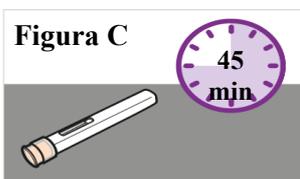
1.4 Verifique a data de validade na lateral da caixa (**Figura B**).

Aviso: Não use se a data de validade tiver expirado.



1.5 Deixe a caneta em temperatura ambiente durante pelo menos 45 minutos para permitir que o medicamento aqueça (**Figura C**).

Injetar o medicamento frio pode fazer com que a sua injeção seja desconfortável e dificultar a introdução do êmbolo.

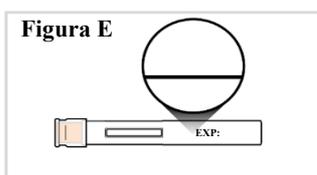
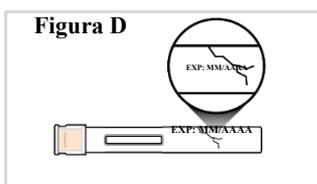


Atenção: não aqueça a seringa de outra maneira como no micro-ondas, com água quente ou sob a luz do sol direta. Não remova a tampa da agulha enquanto deixa a seringa atingir a temperatura ambiente.

PASSO 2: Verificar a caneta

2.1 Verifique o compartimento transparente da seringa para certificar-se de que:

- O líquido é límpido e incolor a amarelo pálido e livre de partículas (**Figura D**).
- A seringa de vidro não está rachada ou quebrada (**Figura E**).



2.2 Verifique a etiqueta para certificar-se de que:

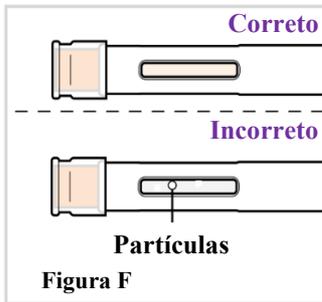
- O nome na caneta diz TYENNE.
- A data de validade da caneta não expirou (**Figura E**).

Aviso: Não use a caneta se o nome no rótulo não for TYENNE e/ou a data de validade no rótulo já tiver passado. Em caso afirmativo, jogue fora a caneta num recipiente para objetos cortantes e contate o seu profissional de saúde ou farmacêutico.

Aviso: Não use a caneta se o líquido contiver partículas, estiver turvo ou colorido, apresentar flocos ou apresentar qualquer sinal de dano. (**Figura F**).

Nesse caso, jogue-o fora em um recipiente para descarte de objetos cortantes e entre em contato com seu profissional de saúde ou farmacêutico.

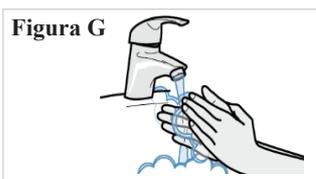
Aviso: bolhas de ar no medicamento são normais.



PASSO 3: Lavar as suas mãos

3.1 Lave bem suas mãos com sabonete e água e seque-as.

Atenção: luvas não substituirão a lavagem das mãos. (**Figura G**)



PASSO 4. Escolher o local de Injeção

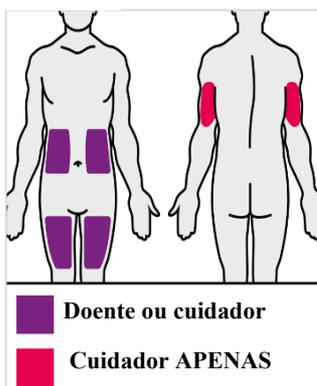
4.1 Escolha um local para injeção (**Figura H**): topo das coxas ou abdômen (a injeção deve ser em ao menos 5 cm de distância do umbigo).

• Se estiver a injetar em outra pessoa, pode escolher a parte de trás do braço (**Figura H**).

4.2 Escolha um local diferente (ao menos 2,5 cm de distância da última injeção) a cada injeção para reduzir vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Atenção: não injete em uma área que esteja dolorida, machucada, vermelha, dura, com cicatrizes ou onde há estrias. Se o paciente tiver psoríase, não injete em nenhuma lesão ou em manchas vermelhas, grossas, elevadas ou escamosas.

Figura H



PASSO 5: Limpar o local de Injeção

5.1 Limpe a pele do local da injeção com o lenço umedecido em álcool. (**Figura I**).

Atenção: não assopre ou toque no local da injeção após limpar.



PASSO 6: Administrar a sua injeção

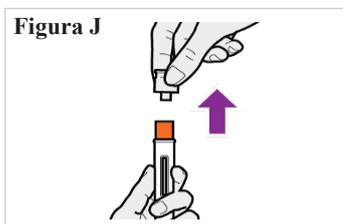
6.1 Quando estiver pronto para injetar, segure a caneta numa das mãos com a tampa transparente no topo, apontando diretamente para cima. Usando a outra mão, puxe firmemente a tampa transparente sem torcer (**Figura J**).

Você pode ver gotas de líquido na ponta da agulha.

- Jogue fora a tampa da agulha.

Aviso: Não volte a tapar a caneta.

Aviso: Não toque no botão de injeção laranja.



6.2 Remova a tampa transparente da agulha.

6.3 Segure a caneta de modo que a tampa laranja da agulha aponte para baixo.

6.4 Segure a caneta de forma a poder ver o compartimento transparente da seringa.

6.5 Coloque a caneta contra a pele num ângulo de 90° (**Figura K**).



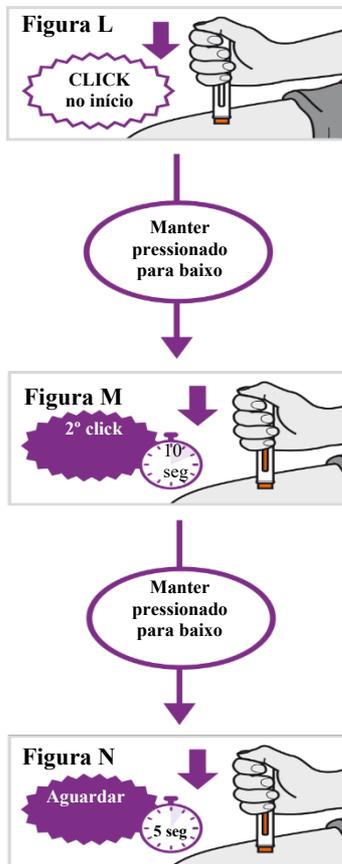
6.6 Empurre e segure a caneta firmemente contra a pele até que a trava de segurança esteja totalmente pressionada, até ouvir um primeiro “clique”. A haste de êmbolo laranja irá se mover através do compartimento transparente durante a injeção (isto significa que a injeção começou) (**Figura L**).

6.7 AGUARDE e mantenha a caneta no local até ouvir **um segundo “clique”**. Isso pode demorar até 10 segundos. Continue PRESSIONANDO (**Figura M**).

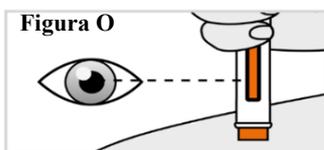
6.8 Aguarde e conte lentamente até 5 depois de ouvir o segundo “clique”. Continue pressionando a caneta para se certificar de que a injeção foi completa (**Figura N**).

Aviso: Não levante a caneta da pele até que o êmbolo tenha se movido totalmente para baixo e todo o

líquido tenha sido injetado.

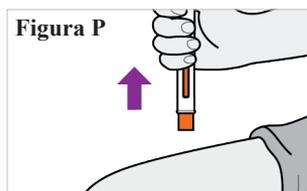


6.9 OBSERVE o êmbolo da seringa para certificar-se de que ele se move totalmente para baixo. (**Figura O**).

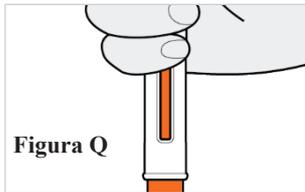


PASSO 7: Remover e verificar a caneta

7.1 Quando a injeção estiver completa, levante a caneta da pele. (**Figura P**)



7.2 A proteção de segurança deslizará para baixo e travará no lugar para protegê-lo da agulha (**Figura Q**).



Aviso: Ligue para o seu profissional de saúde ou farmacêutico se tiver algum problema.

7.3 Se houver sangue ou líquido na pele, trate o local da injeção pressionando suavemente algodão ou gaze no local (**Figura R**).



Não esfregue o local de injeção.

PASSO 8: Descarte a sua caneta

8.1 Descarte a caneta em um recipiente específico para objetos perfurocortantes após o uso (**Figura S**).

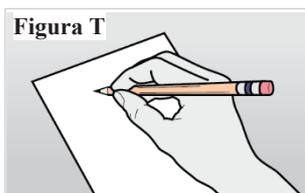


Atenção:

- Mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.
- Não descarte o sistema de aplicação contendo a agulha no lixo doméstico.
- Caso seja necessário, descarte o sistema de aplicação contendo a agulha em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados.
- O descarte deve ser realizado de acordo com as exigências locais.
- O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

PASSO 9: Registrar a sua injeção

9.1 Para ajudar a lembrar quando e onde aplicar a próxima dose do medicamento, você pode manter um registro das datas e locais de injeção usados, além do número do lote e se houve algum problema na injeção. (**Figura T**).



TyenneTM
(tocilizumabe)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução para diluição para infusão
20 mg/mL

Tyenne™ tocilizumabe

Medicamento Biológico Antirreumático 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 Tyenne (tocilizumabe) contém 20 mg de tocilizumabe.

Princípio ativo: tocilizumabe

Excipientes: arginina, histidina, ácido láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Obs.: pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH.

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):

Tyenne (tocilizumabe) 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, Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Tyenne (tocilizumabe) 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, Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e/ou outros DMARDs.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP):

Tyenne (tocilizumabe) 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. Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS):

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

Doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19):

Tyenne (tocilizumabe) 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):

Tyenne (tocilizumabe) 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?

Tyenne (tocilizumabe) 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.

Tyenne (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe). Em pacientes com níveis normais de hemoglobina no início dos estudos, Actemra® (tocilizumabe) não causou seu aumento significativo. Actemra® (tocilizumabe) 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?

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

O tratamento com Tyenne (tocilizumabe) não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas. Tyenne (tocilizumabe) 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 e 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 Tyenne (tocilizumabe), 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.

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). 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 Tyenne (tocilizumabe).

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

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 Tyenne (tocilizumabe). O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com Tyenne (tocilizumabe) deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes que alteram a função do sistema imunológico (conhecidos como imunossuppressores).

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® (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe

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 póscomercialização”). 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 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 Tynne (tocilizumabe) 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/mm³ (0,5 x 10⁹/L) em pacientes com AR, AIJP e AIJS. Em pacientes com COVID-19 com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 1.000/mm³ (1 x 10⁹/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 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.

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/mm³ (50 x 10³/μL).

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® (tocilizumabe) não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM.

Neoplasia maligna

O risco de neoplasia maligna está aumentado em doentes com AR. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna.

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 Tyenne (tocilizumabe) 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.

Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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.

Para obter informações sobre os materiais educativos de Tyenne como: cartão de lembrete e folheto informativo do paciente acesse: www.kabicarebrasil.com.br

O cartão de lembrete do paciente também acompanha o cartucho deste medicamento.

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

Tyenne (tocilizumabe) 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.

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

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

Tyenne (tocilizumabe) é um concentrado para solução para infusão. O concentrado é um líquido límpido e incolor a amarelo pálido, e não contém conservantes.

Medicamento diluído: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas até 30°C em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%).

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.

Tyenne (tocilizumabe) 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 Tyenne (tocilizumabe) 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® (tocilizumabe) 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.

Adquirir agulha em tamanho definido pela equipe multidisciplinar.

Siga a orientação do 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 Tyenne (tocilizumabe).

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

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® (tocilizumabe) 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 pélvis ou nos cálices do rim ou no ureter), hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide).

Artrite reumatoide inicial - não tratada 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® (tocilizumabe), foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe.

Os principais efeitos colaterais ocorridos durante o tratamento com Actemra® (tocilizumabe) 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, hipocalcemia (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 desconhecidas. 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 de Tyenne (tocilizumabe) são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado com Actemra® (tocilizumabe) 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0041.0236

Produzido por:

Fresenius Kabi Áustria GmbH
Graz – Áustria

Importado e Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652
Barueri - SP
CNPJ: 49.324.221/0001-04

SAC: 0800 707 3855

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/06/2025

