

Tyenne (tocilizumabe). Forma farmacêutica: frasco-ampola (de 4 mL, 10 mL ou 20 mL) contendo 20 mg/mL de tocilizumabe concentrado para solução para infusão. VIA INTRAVENOSA (IV) - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS. **Tyenne (tocilizumabe).** Forma farmacêutica: seringa preenchida contendo 162 mg de solução injetável e caneta preenchida contendo 162 mg de solução injetável. 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. **INDICAÇÕES:** Frasco-ampola para infusão intravenosa (IV). Seringa preenchida e caneta preenchida para injeção subcutânea (SC). O tratamento deve ser iniciado por profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de AR, COVID-19, AIJS, AIJP ou SLC. Todos os pacientes tratados com **Tyenne (tocilizumabe)** devem receber o Cartão de Alerta do Paciente. Artrite reumatoide (AR) em adultos: Em combinação com metotrexato (MTX) para o tratamento de AR grave, ativa e progressiva em adultos não tratados anteriormente com MTX. Para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos que responderam inadequadamente ou foram intolerantes à terapia anterior com um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). Pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento contínuo com MTX for inadequado. Reduzir a taxa de progressão do dano articular medido por raios X e melhorar a função física quando administrado em combinação com metotrexato. **CONTRAINDICAÇÕES:** **Tyenne (tocilizumabe)** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes 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 simultaneamente também tenham outras infecções graves ativas. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados. Pacientes com AR, AIJP e AIJS: Infecções: Foram relatadas infecções graves e às vezes fatais em pacientes que receberam agentes imunossupressores, incluindo **tocilizumabe**. O tratamento com **tocilizumabe** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração de tocilizumabe deve ser interrompida se um paciente desenvolver uma infecção grave até que a infecção seja controlada. Tuberculose: Como recomendado para outros tratamentos biológicos, os pacientes com AR, AIJS e AIJP devem ser examinados quanto à infecção latente por tuberculose (TB) antes de iniciar a terapia com **tocilizumabe**. Os pacientes com TB latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes de iniciar **tocilizumabe**. Reativação viral: A reativação viral (por exemplo, vírus da hepatite B) foi relatada com terapias biológicas para AR. Em estudos clínicos com **tocilizumabe**, os pacientes que apresentaram resultado positivo para hepatite foram excluídos. Complicações de diverticulite: Eventos de perfurações diverticulares como complicações de diverticulite foram relatados de forma incomum com **tocilizumabe** em pacientes com AR. O **tocilizumabe** deve ser usado com cautela em pacientes com história prévia de ulceração intestinal ou diverticulite. Os pacientes que apresentarem sintomas potencialmente indicativos de diverticulite complicada, como dor abdominal, hemorragia e/ou mudança inexplicável nos hábitos intestinais com febre, devem ser avaliados prontamente para a identificação precoce da diverticulite, que pode estar associada à perfuração gastrointestinal. Reações de hipersensibilidade: Reações graves de hipersensibilidade foram relatadas em associação com a infusão de **tocilizumabe**. O tratamento adequado deve estar disponível para uso imediato no caso de uma reação anafilática. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade/reação grave relacionada à infusão, a administração de **tocilizumabe** deve ser interrompida imediatamente e **tocilizumabe** deve ser permanentemente descontinuado. Doença hepática ativa e comprometimento hepático: O tratamento com **tocilizumabe**, particularmente quando administrado concomitantemente com MTX, pode estar associado a elevações nas transaminases hepáticas, portanto, deve-se ter cautela ao considerar o tratamento de pacientes com doença hepática ativa ou comprometimento hepático. Hepatotoxicidade: Leve, transitória ou intermitente elevações moderadas das transaminases hepáticas foram comumente relatadas com o tratamento com **tocilizumabe**. Lesões hepáticas graves induzidas pelo tratamento, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia, foram observadas com **tocilizumabe**. Lesões hepáticas graves ocorreram entre 2 semanas e mais de 5 anos após o início do **tocilizumabe**. Foram relatados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante de fígado. Deve-se ter cautela ao considerar o início do tratamento com **tocilizumabe** em pacientes com ALT ou AST elevadas > 1,5 x LSN. Em pacientes com AR, AIJP e AIJS com ALT ou AST basais > 5 x LSN, o tratamento não é recomendado. Em pacientes com AR, AIJP e AIJS, a ALT/AST deve ser monitorada a cada 4 a 8 semanas nos primeiros 6 meses de tratamento e, posteriormente, a cada 12 semanas. Para elevações de ALT ou AST > 3-5 x LSN, confirmadas por testes repetidos, o tratamento com **tocilizumabe** deve ser interrompido. Anormalidades hematológicas: Ocorreram reduções nas contagens de neutrófilos e plaquetas após o tratamento com **tocilizumabe** 8 mg/kg em combinação com MTX. Em pacientes não tratados anteriormente com **tocilizumabe**, o início não é recomendado em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) abaixo de $2 \times 10^9/L$. Deve-se ter cautela ao considerar o início do tratamento com **tocilizumabe** em pacientes com baixa contagem de plaquetas. Em pacientes com AR, AIJS e AIJP que desenvolvem uma ANC < $0,5 \times 10^9/L$ ou uma contagem de plaquetas < $50 \times 10^3/\mu L$, a continuação do tratamento não é recomendada. Parâmetros lipídicos: Foram observadas elevações nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides, em pacientes tratados com **tocilizumabe**. Na maioria dos pacientes, não houve aumento nos índices aterogênicos, e as elevações no colesterol total responderam ao tratamento com agentes redutores de lipídios. Distúrbios neurológicos: O potencial de desmielinização central com **tocilizumabe** é atualmente desconhecido. Malignidade: O risco de malignidade é maior em pacientes com AR. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidade. Vacinas: Vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente com **tocilizumabe**, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Risco cardiovascular: Os pacientes com AR têm um risco aumentado de distúrbios cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia) gerenciados como parte do padrão usual de tratamento. Combinação com antagonista de TNF: **tocilizumabe** não é recomendado para uso com outros agentes biológicos. Sódio: O frasco-ampola contém 0,24 mg de sódio em cada mL. Isso equivale a 0,012% da ingestão diária máxima recomendada de sódio na dieta de um adulto. Isso deve ser levado em consideração para pacientes em uma dieta controlada de sódio. A seringa preenchida e a caneta preenchida contêm menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,9 mL, ou seja, essencialmente "sem sódio". Pacientes com COVID-19: A eficácia do **tocilizumabe** não foi estabelecida no tratamento de pacientes com COVID-19 que não apresentam níveis elevados de CRP. O **tocilizumabe** não deve ser administrado a pacientes com COVID-19 que não estejam recebendo corticosteroides sistêmicos, pois não se pode excluir um aumento na mortalidade nesse subgrupo. Infecções: Em pacientes com COVID-19, **tocilizumabe** não deve ser administrado se eles tiverem qualquer outra infecção ativa grave concomitante. Hepatotoxicidade: A decisão de administrar **tocilizumabe** deve equilibrar o benefício potencial do tratamento da COVID-19 com os riscos potenciais do tratamento agudo com **tocilizumabe**. Em pacientes com COVID-19 com ALT ou AST elevadas acima de 10 x LSN, a administração do tratamento com **tocilizumabe** não é recomendada. Anormalidades hematológicas: Em pacientes com COVID-19 que desenvolvem um ANC < $1 \times 10^9/L$ ou uma contagem de plaquetas < $50 \times 10^3/\mu L$, a administração de **tocilizumabe** não é recomendada. ACG: a monoterapia com **tocilizumabe** não deve ser usada para o tratamento de recaídas agudas, pois a eficácia nesse cenário não foi estabelecida: A síndrome de ativação de macrófagos (SAM) é um distúrbio grave com risco de vida que pode se desenvolver em pacientes com AIJS. Em estudos clínicos, **tocilizumabe** não foi estudado em pacientes durante um episódio de SAM ativa. Pacientes idosos: Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos com mais de 65 anos de idade. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Os estudos de interação

foram realizados apenas em adultos. A administração concomitante de uma dose única de 10 mg/kg de **tocilizumabe** com 10-25 mg de MTX uma vez por semana não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao MTX. Ao iniciar ou interromper a terapia com **tocilizumabe**, os pacientes que tomam medicamentos que são ajustados individualmente e são metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo metilprednisolona, dexametasona (com a possibilidade de síndrome de abstinência de glicocorticoides orais), atorvastatina, bloqueadores de canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos) devem ser monitorados, pois as doses podem precisar ser aumentadas para manter o efeito terapêutico. Gravidez e lactação: Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento. **Tocilizumabe** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Não se sabe se **tocilizumabe** é excretado no leite materno humano. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapia com **tocilizumabe** deve ser tomada levando-se em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com **tocilizumabe** para a mulher. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: **Tocilizumabe** tem pouca influência sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. **Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento. O **tocilizumabe** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Não se sabe se **tocilizumabe** é excretado no leite materno humano. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapia com **tocilizumabe** deve ser tomada levando-se em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com **tocilizumabe** para a mulher. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: **Tocilizumabe** tem pouca influência sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. **REAÇÕES ADVERSAS:** Pacientes com AR: Muito comuns ($\geq 1/10$): infecções do trato respiratório superior, hipercolesterolemia, reação no local da injeção (administração SC). Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Celulite, Pneumonia, Herpes simples oral, Herpes zoster, Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenaemia, Cefaleia, Tontura, Conjuntivite, Hipertensão, Tosse, Dispneia, Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite, Erupção cutânea, Prurido, Urticária, Edema periférico, Reações de hipersensibilidade, Aumento das transaminases hepáticas, Aumento de peso, Aumento da bilirrubina total. Incomum ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$): Diverticulite, Hipotireoidismo, Hipertrigliceridemia, Estomatite, Úlcera gástrica, Nefrolitíase. Raros ($> 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): Anafilaxia (fatal), lesão hepática induzida pelo tratamento, hepatite, icterícia, síndrome de Stevens-Johnson. Muito raro ($< 1/10\ 000$): Insuficiência hepática. A segurança e a imunogenicidade observadas para **tocilizumabe** administrado por via subcutânea foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do tocilizumabe intravenoso e não foram observadas reações adversas novas ou inesperadas. Uma frequência maior de reações no local da injeção foi observada nos braços SC em comparação com as injeções de placebo SC nos braços IV. Pacientes com COVID-19: Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Infecção do trato urinário, Hipocalemia, Ansiedade, Insônia, Hipertensão, Constipação, Diarreia, Náusea, Aumento das transaminases hepáticas. ACG (subcutâneo): O perfil geral de segurança observado nos grupos de tratamento com **tocilizumabe** foi consistente com o perfil de segurança conhecido do **tocilizumabe**. AIJS e AIJP Pacientes: Em geral, as RAMs em pacientes com AIJP e AIJS foram semelhantes em tipo às aquelas observadas em pacientes com AR. Uma frequência maior de pacientes com AIJP apresentou RLA (reações no local da aplicação) após injeções subcutâneas de **tocilizumabe** em comparação com pacientes adultos com AR. Todas as RLA relatadas não foram graves. Muito comum ($\geq 1/10$): AIJP, AIJS: Infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, dor de cabeça (apenas na AIJP), diminuição da contagem de neutrófilos (apenas na AIJS). Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): AIJP, AIJS: Diarreia, Reações relacionadas à infusão. AIJS: Cefaleia, Diminuição da contagem de plaquetas, Aumento do colesterol. AIJP: Náusea, Aumento das transaminases hepáticas, Diminuição da contagem de neutrófilos. Incomum ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$): AIJS: Contagem de plaquetas diminuída, AIJP: Colesterol aumentado. Imunogenicidade: Anticorpos anti-tocilizumabe podem se desenvolver durante o tratamento com **tocilizumabe**. Pode ser observada uma correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou eventos adversos. Foram relatadas reações adversas graves, inclusive fatais: infecções graves, algumas com desfecho fatal, incluindo tuberculose ativa, que pode se apresentar com doença intrapulmonar ou extrapulmonar, infecções pulmonares invasivas, incluindo candidíase, aspergilose, coccidioidomicose e pneumocystis jirovecii, pneumonia, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sepse e artrite bacteriana. Houve relatos pós-comercialização de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais tiveram desfechos fatais. Anafilaxia fatal foi relatada após a autorização de comercialização durante o tratamento com **tocilizumabe** intravenoso. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Dosagem: Infusão IV: 8 mg/kg de peso corporal (PC), administrada uma vez a cada quatro semanas. Para indivíduos com peso corporal superior a 100 kg, não são recomendadas doses superiores a 800 mg por infusão. É necessário ajustar a dose em caso de anormalidades laboratoriais. Injeção SC: A posologia recomendada é de 162 mg SC uma vez por semana. Há informações limitadas disponíveis sobre a troca de pacientes da formulação intravenosa de **tocilizumabe** para a formulação subcutânea de dose fixa de **tocilizumabe**. O intervalo de dosagem de uma vez por semana deve ser seguido. (COVID-19) em adultos: Infusão intravenosa para o tratamento da COVID 2019 em adultos que estão recebendo corticosteroides sistêmicos e necessitam de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. Dosagem: Uma infusão IV única de 60 minutos de 8 mg/kg. Se os sinais ou sintomas clínicos piorarem ou não melhorarem após a primeira dose, pode ser administrada uma infusão adicional de **Tyenne (tocilizumabe)** 8 mg/kg. O intervalo entre as duas infusões deve ser de pelo menos 8 horas. Arterite de células gigantes (ACG) em pacientes adultos: Dosagem: 162 mg SC, seringa preenchida ou caneta preenchida, uma vez por semana, em combinação com um curso gradual de glicocorticoides. **Tyenne (tocilizumabe)** pode ser usado sozinho após a interrupção dos glicocorticoides. A monoterapia com **Tyenne** não deve ser usada para o tratamento de recaídas agudas. Tratamento além do 52 semanas deve ser orientado pela atividade da doença, critério do médico e escolha do paciente. Artrite idiopática juvenil sistêmica ativa (AIJS): Infusão IV: para o tratamento de AIJ sistêmica ativa em pacientes com 2 anos de idade ou mais. Seringa preenchida SC: em pacientes com 1 ano de idade ou mais. Caneta preenchida SC: em pacientes com 12 anos de idade ou mais que tenham respondido inadequadamente à terapia anterior com AINEs e corticosteroides sistêmicos, como monoterapia ou em combinação com MTX. Dosagem: Infusão intravenosa: Em pacientes acima de 2 anos de idade: 8 mg/kg uma vez a cada 2 semanas em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg. Em pacientes com peso inferior a 30 kg, 12 mg/kg uma vez a cada 2 semanas. A dose deve ser calculada com base no peso corporal do paciente em cada administração. A segurança e a eficácia do **tocilizumabe** IV em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Seringa preenchida em pacientes acima de 1 ano de idade: 162 mg SC uma vez por semana, em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg, ou 162 mg SC uma vez a cada 2 semanas, em pacientes com peso menor que 30 kg. Os pacientes devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando estiverem recebendo **Tyenne (tocilizumabe)** por via subcutânea. A segurança e a eficácia da formulação subcutânea de tocilizumabe em crianças desde o nascimento até menos de 1 ano não foram estabelecidas. Caneta preenchida em pacientes acima de 12 anos de idade: 162 mg SC uma vez por semana em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg, ou 162 mg SC uma vez a cada 2 semanas em pacientes com peso menor que 30 kg. A caneta preenchida não deve ser usada para tratar pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade. Os pacientes devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando estiverem recebendo **Tyenne (tocilizumabe)** por via subcutânea. A decisão de descontinuar **Tyenne (tocilizumabe)** devido a uma anormalidade laboratorial deve ser baseada na avaliação médica de cada paciente. Poliartrite idiopática juvenil (AIJP): Em combinação com MTX para o tratamento de poliartrite idiopática juvenil (AIJP; fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida). Infusão IV e seringa preenchida SC: em pacientes com 2 anos de idade

ou mais. Caneta preenchida SC: em pacientes com 12 anos de idade ou mais que tenham respondido inadequadamente à terapia anterior com MTX. Dosagem: Infusão IV: Em pacientes acima de 2 anos de idade é de 8 mg/kg uma vez a cada 4 semanas em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg, ou 10 mg/kg uma vez a cada 4 semanas em pacientes com peso menor que 30 kg. A dose deve ser calculada com base no peso corporal do paciente em cada administração. A segurança e a eficácia do **tocilizumabe** intravenoso em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Seringa preenchida SC: Em pacientes acima de 2 anos de idade, 162 mg SC uma vez a cada 2 semanas em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg, ou 162 mg SC uma vez a cada 3 semanas em pacientes com peso menor que 30 kg. Caneta preenchida SC: Em pacientes acima de 12 anos de idade, 162 mg SC uma vez a cada 2 semanas em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg, ou 162 mg SC uma vez a cada 3 semanas em pacientes com peso inferior a 30 kg. A caneta preenchida não deve ser usada para tratar pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade. A decisão de descontinuar o **Tyenne (tocilizumabe)** devido a uma anormalidade laboratorial deve ser baseada na avaliação médica do paciente individual. Síndrome de liberação de citocinas (SLC) em adultos e pediátricos: Infusão IV para pacientes com 2 anos de idade ou mais. Dosagem: 8 mg/kg em infusão intravenosa de 60 minutos em pacientes com peso maior ou igual a 30 kg, ou 12 mg/kg em pacientes com peso menor que 30 kg. Sozinho ou em combinação com corticosteroides. Se não houver melhora clínica dos sinais e sintomas da SLC, após a primeira dose, podem ser administradas até 3 doses adicionais de **Tyenne (tocilizumabe)**. O intervalo entre as doses consecutivas deve ser de pelo menos 8 horas. Doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com SLC. Modo de uso: Após a diluição, **Tyenne (tocilizumabe)** para pacientes com AR, AIJS, AIJP, SLC e COVID-19 deve ser administrado como uma infusão intravenosa durante 1 hora. A seringa e caneta preenchidas não devem ser agitadas. Instruções completas para a administração de **Tyenne (tocilizumabe)** em uma seringa preenchida e em uma caneta preenchida são fornecidas na bula. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (vide bula). Infecções ativas e graves, com exceção da COVID-19 (vide bula). **Registro** – 1.0041.0236. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**