

Enspryng[®]

(satralizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável
120 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável. Caixa com 1 seringa preenchida de uso único com dispositivo de segurança de agulha.

Cada seringa de 1 mL contém 120 mg de satralizumabe.

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada seringa de 1 mL contém

Princípio ativo: satralizumabe 120 mg

Excipientes: L-histidina, ácido L-aspartico, L-arginina, poloxâmer 188 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Enspryng® é indicado em monoterapia ou em combinação com terapia imunossupressora para o tratamento de doenças do espectro da neuromielite óptica (ENMO) em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade soropositivos para anti-aquaporina-4-IgG (IgG-AQP4).

Enspryng® não é destinado ao tratamento do surto da doença na fase de recidiva aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de **Enspryng®** foram avaliadas em dois estudos clínicos pivotais de fase III (BN40898 e BN40900) em pacientes com diagnóstico de neuromielite óptica (NMO) soropositivo ou soronegativo para IgG-AQP4 (critérios de Wingerchuck 2006) ou com diagnóstico de doenças do ENMO soropositivos para IgG-AQP4 (critérios de Wingerchuck 2007). Retrospectivamente, esses pacientes também atenderam aos critérios mais recentes propostos pelo painel internacional para o diagnóstico de NMO. O efeito de **Enspryng®** foi estudado em pacientes adultos (estudos BN40898 e BN40900) e adolescentes (com idade ≥ 12 e <18 anos) (estudo BN40898). A inclusão de pacientes adultos com NMO soronegativos para IgG-AQP4 foi limitada a aproximadamente 30% em ambos os estudos para que a população do estudo refletisse a população de pacientes com NMO do mundo real.

A medida de eficácia primária em ambos os estudos foi surto definido em protocolo (SDP), com base em uma piora pré-especificada na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS – *Expanded Disability Status Scale*) e Escala de Estado Funcional (FSS – *Functional System Scores*) e confirmada por um Comitê de Desfecho Clínico (CDC) independente. A análise do desfecho primário foi o tempo para o primeiro SDP confirmado pelo CDC com avaliação da EDSS/FSS realizada dentro de 7 dias após os sintomas terem sido relatados pelo paciente (surto adjudicado).

Estudo BN40898 (também conhecido como SA-307JG ou SakuraSky)

O estudo BN40898 foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar o efeito de **Enspryng®** em combinação com terapia imunossupressora (TIS) estável (corticosteroide oral [CO] até 15 mg/dia [equivalente à prednisolona], azatioprina [AZA] até 3 mg/kg/dia ou micofenolato de mofetila [MMF] até 3000 mg/dia; aos adolescentes era permitida a combinação de AZA com CO ou MMF com CO). O estudo incluiu 83 pacientes soropositivos e soronegativos para IgG-AQP4 (incluindo 7 adolescentes). Os pacientes receberam as três

primeiras doses únicas de **Enspryng**[®] 120 mg ou placebo correspondente por injeção SC na região abdominal ou femoral a cada 2 semanas durante as primeiras 4 semanas e uma vez a cada 4 semanas posteriormente.

O desenho do estudo e as características basais da população IgG-AQP4 soropositivos do estudo são apresentados na Tabela 1.

O estudo foi orientado por eventos e o período duplo-cego do estudo para avaliação da eficácia terminou quando um total de 26 surtos adjudicados foi observado. Os pacientes que tiveram uma recidiva definida pelo protocolo confirmada por CEC ou receberam terapia de resgate para uma recidiva durante o período duplo-cego (DC) ou completaram o período DC poderiam entrar no período de extensão aberto (OLE - *open-label extension period*), onde todos os pacientes receberam tratamento aberto com **Enspryng**[®].

Tabela 1. Desenho do estudo e características basais em pacientes IgG-AQP4 soropositivos do estudo BN40898

Nome do Estudo	Estudo BN40898 (IgG-AQP4 soropositivo: N = 55; ITT: N = 83)	
Desenho do estudo		
População do estudo	Pacientes adolescentes e adultos com NMO ou doenças do ENMO, tratados com TIS estável <i>Idade 12 – 74 anos, ≥ 2 surtos nos últimos 2 anos antes da triagem (com pelo menos um surto nos 12 meses anteriores à triagem), EDSS de 0 a 6,5</i>	
Duração do estudo para avaliação da eficácia	Orientado por eventos (<i>26 surtos definidos em protocolo confirmados pelo CDC</i>) <i>Tempo de acompanhamento mediano: Enspryng[®] 115,1 semanas, placebo 42,1 semanas</i>	
Grupos de tratamento, em randomização 1:1	Grupo A: Enspryng [®] 120 mg SC Grupo B: placebo	
Características basais de pacientes IgG-AQP4 soropositivos	Enspryng [®] + TIS (n = 27)	Placebo + TIS (n = 28)
Diagnóstico, n (%):		
NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
Doenças do ENMO	8 (29,6)	14 (50,0)
Idade média em anos (DP)	44,4 (15,7)	43,4 (12,9)
(Mín-Máx)	(13 – 73)	(14 – 65)
Adolescentes (≥12 e <18 anos), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Distribuição entre os sexos, n (%)		
masculino / n (%) feminino	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Terapia imunossupressora (TIS), n (%):		
Corticosteroides orais (COs)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatioprina (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Micofenolato de mofetila (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + COs*	0	0
MMF + COs*	1 (3,7)	1 (3,6)

* Combinação permitida para pacientes adolescentes

Estudo BN40900 (também conhecido como SA-309JG ou SakuraStar)

O estudo BN40900 foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar o efeito de **Enspryng**[®] em monoterapia em comparação com placebo. O estudo incluiu 95 pacientes adultos soropositivos e soronegativos para IgG-AQP4. Os pacientes receberam as três primeiras doses únicas de **Enspryng**[®] 120 mg ou placebo correspondente por injeção SC na região abdominal ou femoral a cada 2 semanas durante as primeiras 4 semanas e uma vez a cada 4 semanas posteriormente.

O desenho do estudo e as características basais da população IgG-AQP4 soropositivos do estudo são apresentados na Tabela 2.

O período duplo-cego do estudo para avaliação da eficácia terminou 1,5 ano após a data de randomização do último paciente incluído. Os pacientes que tiveram uma recidiva definida pelo protocolo confirmada por CEC ou receberam terapia de resgate para uma recidiva durante o período DC ou completaram o período DC poderiam entrar no período de extensão aberto (OLE - *open-label extension period*), onde todos os pacientes receberam tratamento aberto com **Enspryng®**.

Tabela 2. Desenho do estudo e características basais em pacientes IgG-AQP4 soropositivos do estudo BN40900

Nome do Estudo	Estudo BN40900 (IgG-AQP4 soropositivo: N = 64; ITT: N = 95)	
Desenho do estudo		
População do estudo	Pacientes adultos com NMO ou ENMO <i>Idade 18 – 74 anos, ≥ 1 surto ou primeiro surto nos últimos 12 meses antes da triagem, EDSS de 0 a 6,5. Pacientes haviam recebido tratamento prévio para prevenção de surto para doenças do ENMO ou eram virgens de tratamento.</i>	
Duração do estudo para avaliação da eficácia	Orientado por eventos (<i>44 surtos definidos em protocolo confirmados pelo CDC ou 1,5 ano após a data da randomização do último paciente incluído, o que ocorresse primeiro</i>) <i>Tempo de acompanhamento mediano: Enspryng® 95,4 semanas, placebo 60,5 semanas</i>	
Grupos de tratamento, em randomização 2:1	Monoterapia: Grupo A: Enspryng ® 120 mg SC Grupo B: placebo	
Características basais de pacientes IgG-AQP4 soropositivos	Enspryng ® (n = 41)	Placebo (n = 23)
Diagnóstico, n (%):		
NMO	26 (63,4)	15 (65,2)
Doenças do ENMO	15 (36,6)	8 (34,8)
Idade média em anos (DP) (Mín-Máx)	46,0 (12,0) (22 – 70)	40,1 (11,5) (20 – 56)
Distribuição entre os sexos, n (%) masculino / n (%) feminino	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

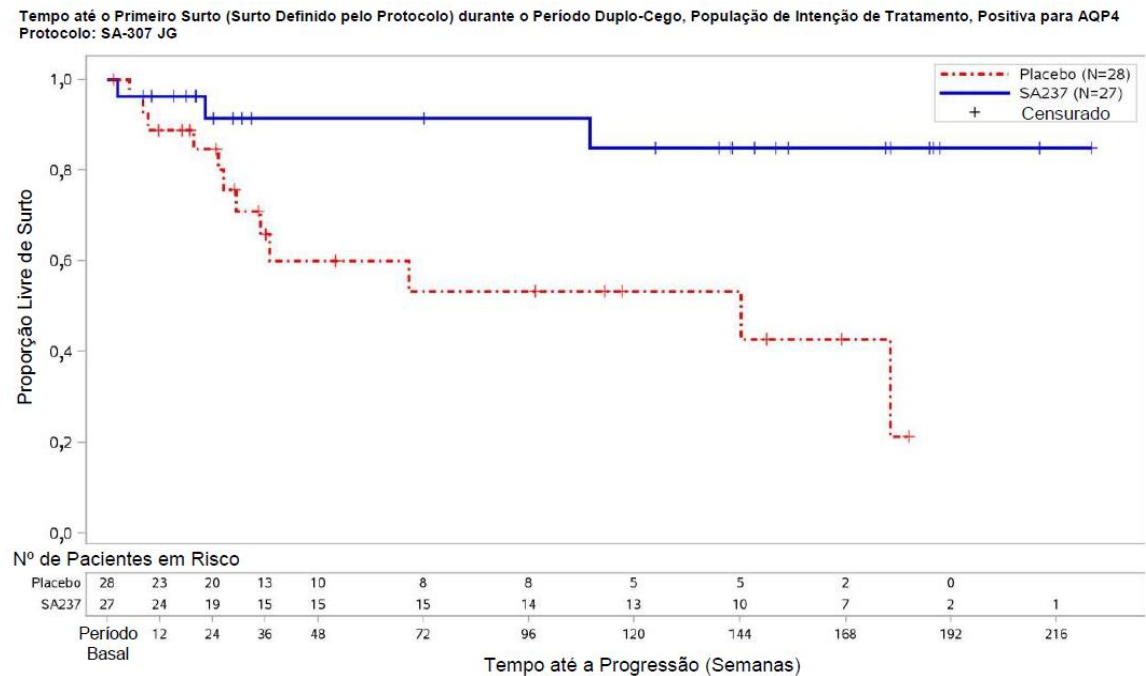
Eficácia primária – Período Duplo Cego

Em pacientes soropositivos para IgG-AQP4, o risco relativo de ocorrência de um surto adjudicado no estudo BN40898 foi reduzido em 79% (Razão de Risco [RR] [IC 95%]: 0,21 [0,06 – 0,75]), no estudo BN40900 em 74% (RR [IC 95%]: 0,26 [0,11 – 0,63]). Em 48 semanas, 91,5% e 82,9% dos pacientes soropositivos para IgG-AQP4 tratados com **Enspryng®** permaneceram livres de surto adjudicado quando utilizado em combinação com TIS ou em monoterapia, respectivamente. Em 96 semanas, 91,5% e 76,5% dos pacientes soropositivos para IgG-AQP4 tratados com **Enspryng®** permaneceram livres de surto adjudicado quando utilizado em combinação com TIS ou em monoterapia, respectivamente. Quando os dados dos estudos BN40898 e BN40900 foram agrupados, o tratamento com **Enspryng®** com ou sem TIS levou à redução global de risco de 75% (RR [IC 95%]: 0,25 [0,12 – 0,50]) em pacientes soropositivos para IgG-AQP4 (vide Tabela 3, Figura 1, Figura 2). A eficácia foi não significativa em pacientes IgG-AQP4 soronegativos.

Tabela 3. Principais desfechos de eficácia dos estudos BN40898 e BN40900

	BN40898		BN40900	
	Enspryng® + TIS (n = 41)	Placebo + TIS (n = 42)	Enspryng® (n = 63)	Placebo (n = 32)
Análise do Subgrupo do Desfecho Primário (pacientes soropositivos para IgG-AQP4)				
Número de pacientes soropositivos para IgG-AQP4 (n)	27	28	41	23
Redução do Risco (Estudos Individuais)	79% (RR: 0,21; IC 95%: 0,06; 0,75; p = 0,0086)		74% (RR: 0,26; IC 95%: 0,11; 0,63; p = 0,0014)	
Redução do Risco (Análise Agrupada)	75% (RR: 0,25; IC 95%: 0,12; 0,50; p <0,0001)			
Proporção de pacientes livres de surto adjudicado em 48 semanas	91,5% (IC 95%: 69,64; 97,83)	59,9% (IC 95%: 36,25; 77,25)	82,9% (IC 95%: 67,49; 91,47)	55,4% (IC 95%: 32,96; 73,08)
Proporção de pacientes livres de surto adjudicado em 96 semanas	91,5% (IC 95%: 69,64; 97,83)	53,3% (IC 95%: 29,34; 72,38)	76,5% (IC 95%: 59,22; 87,21)	41,1% (IC 95%: 20,76; 60,41)

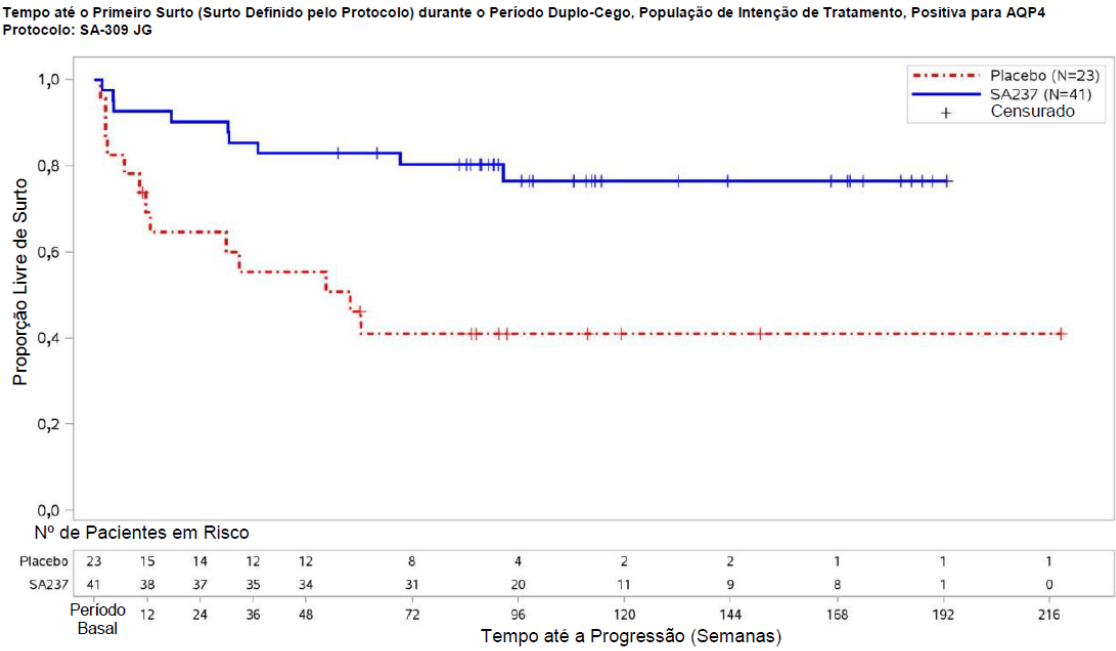
Figura 1. Estudo BN40898 – Tempo até o primeiro surto adjudicado durante o período duplo-cego em pacientes soropositivos para IgG-AQP4



Surto Definido pelo Protocolo: Adjudicado pelo Comitê de Desfechos Clínicos, avaliação de EDSS realizada no período de 7 dias do relato do surto.

Programa: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/BN40898/data_analysis/CSRPrimary/prod/program/g_tte_km_ah.sas
Saída: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/BN40898/data_analysis/CSRPrimary/prod/output/g_tte_km_ah_1734_AQPPOS_PDR_IT_06JUN2018_307.pdf 21JAN2019 12:40

Figura 2. Estudo BN40900 – Tempo até o primeiro surto adjudicado durante o período duplo-cego em pacientes soropositivos para IgG-AQP4



AQP4=Aquaporina-4
Surto Definido pelo Protocolo: Adjudicado pelo Comitê de Desfechos Clínicos, avaliação de EDSS realizada no período de 7 dias do relato do surto.
Programa: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/BN40900/data_analysis/CSRPrimary/prod/program/g_tte_km_ah.sas
Saída: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/BN40900/data_analysis/CSRPrimary/prod/output/g_tte_km_ah_1735_AQPPOS_PDR_IT_120UT2018_309.pdf 24JAN2019 5:42

O tratamento com **Enspryng®** reduziu a taxa anual de recidivas adjudicadas (ARR- Annualized Rate of adjudicated Relapses) em 74% no Estudo BN40898 e em 73% no Estudo BN40900 em comparação ao tratamento com placebo (Tabela 4). A redução relativa da TAR no subgrupo de soropositivos para AQP4-IgG foi de 88% e 90% nos Estudos BN40898 e BN40900, respectivamente.

Tabela 4. Taxa Anual de Recidivas Adjudicadas durante o Período Duplo-Cego Usando Modelo de Regressão Binomial Negativa

	BN40898		BN40900		Agrupados	
	Placebo	Enspryng®	Placebo	Enspryng®	Placebo	Enspryng®
ITT	N = 42	N = 41	N = 32	N = 63	N = 74	N = 104
Número de pacientes com recidiva	18	8	16	19	34	27
Taxa anual ajustada de recidivas	0,538	0,141	2,005	0,551	1,090	0,294
Redução relativa da ARR (Razão de taxas)	74% (RR: 0,261; IC de 95%: 0,087; 0,787; p=0,0175)		73% (RR: 0,275; IC de 95%: 0,071; 1,069; p=0,0668)		73% (RR: 0,270; IC de 95%: 0,112; 0,653; p=0,0050)	
Subgrupo: soropositivos para AQP4-IgG	N = 28	N = 27	N = 23	N = 41	N = 51	N = 68
Número de pacientes com recidiva	12	3	13	9	25	12
Taxa anual ajustada de recidivas	0,520	0,063	2,853	0,275	1,339	0,136
Redução relativa da ARR (Razão de taxas)	88% (RR: 0,122; IC de 95%: 0,027; 0,546; p=0,0039)		90% (RR: 0,096; IC de 95%: 0,020; 0,473; p= 0,0086)		90% (RR: 0,102; IC de 95%: 0,034; 0,301; p=0,0002)	

Em comparação aos pacientes tratados com placebo, a necessidade de terapia de resgate (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e/ou aférese, [incluindo plasmaférese ou troca de plasma]) teve redução de 51% nos

pacientes tratados com **Enspryng®** no Estudo BN40898 e de 55% no Estudo BN40900 (população ITT). No subgrupo de soropositivos para AQP4-IgG, o tratamento com **Enspryng®** reduziu a necessidade de terapia de resgate em 61% e 74% nos Estudos BN40898 e BN40900, respectivamente.

Tabela 5. Uso de Terapia de Resgate em Pacientes com qualquer Recidiva durante o Período Duplo-Cego

	BN40898		BN40900		Agrupados	
	Placebo	Enspryng®	Placebo	Enspryng®	Placebo	Enspryng®
ITT	N = 42	N = 41	N = 32	N = 63	N = 74	N = 104
Pacientes com terapia de resgate	26 (61,90%)	18 (43,90%)	17 (53,13%)	21 (33,33%)	43 (58,11%)	39 (37,50%)
Redução do Risco (Razão de Chances)	51% (OR: 0,4915; IC de 95%: 0,2065; 1,1698; p=0,1084)		55% (OR: 0,4509; IC de 95%: 0,1916; 1,0612; p=0,0682)		54% (OR: 0,4649; IC de 95%: 0,2517; 0,8589; p=0,0145)	
Subgrupo: soropositivos para AQP4-IgG	N = 28	N = 27	N = 23	N = 41	N = 51	N = 68
Pacientes com terapia de resgate	18 (64,29%)	11 (40,74%)	14 (60,87%)	13 (31,71%)	32 (62,75%)	24 (35,29%)
Redução do Risco (Razão de Chances)	61% (OR: 0,3930; IC de 95%: 0,1343; 1,1502 p=0,0883)		74% (OR: 0,2617; IC de 95%: 0,0862; 0,7943; p=0,0180)		66% (OR: 0,3430; IC de 95%: 0,1614; 0,7289; p=0,0054)	

O tratamento com **Enspryng®** reduziu o risco de apresentar recidiva grave definida como aumento na EDSS ≥ 2 pontos em relação à avaliação anterior da EDSS em 84% no estudo BN40898 e em 74% no estudo BN40900 em comparação ao tratamento com placebo (Tabela 6). A redução relativa das recidivas graves em pacientes soropositivos para AQP4-IgG foi de 85% e 79% nos estudos BN40898 e BN40900, respectivamente.

Tabela 6. Tempo para Primeira Recidiva Grave Adjudicada durante o Período Duplo-Cego

	BN40898		BN40900		Agrupados	
	Placebo	Enspryng®	Placebo	Enspryng®	Placebo	Enspryng®
ITT	N=41	N=41	N=32	N=63	N=73	N=104
Pacientes com um evento	6 (14,6%)	1 (2,4%)	6 (18,8%)	4 (6,3%)	12 (16,4%)	5 (4,8%)
Redução do risco	84% (HR: 0,16; IC de 95%: 0,02; 1,33; p=0,0522)		74% (HR: 0,26; IC de 95%: 0,07; 0,93; p=0,0265)		79% (HR: 0,21; IC de 95%: 0,07; 0,61; p=0,0018)	
Subgrupo: soropositivos para AQP4-IgG	N=27	N=27	N=23	N=41	N=50	(N=68)
Pacientes com um evento	6 (22,2%)	1 (3,7%)	5 (21,7%)	3 (7,3%)	11 (22,0%)	4 (5,9%)
Redução do risco	85% (HR: 0,15; IC de 95%: 0,02; 1,25; p=0,0441)		79% (HR: 0,21; IC de 95%: 0,05; 0,91; p=0,0231)		82% (HR: 0,18; IC de 95%: 0,06; 0,58; p=0,0015)	

Extensão Aberta

Análises de dados de prazo mais longo, incluindo o período OLE (com base na recidiva tratada com terapia de resgate) mostraram que 57% e 71% dos pacientes tratados com **Enspryng®** permaneceram livres de recidiva após 120 semanas de tratamento, quando **Enspryng®** foi administrado como terapia adjuvante ou como monoterapia, respectivamente.

Na população de soropositivos para AQP4-IgG, 58% e 73% dos pacientes permaneceram livres de recidiva após 120 semanas de tratamento com **Enspryng®** administrado como terapia adjuvante ou como monoterapia, respectivamente.

Figura 3. Estudo BN40898: Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto

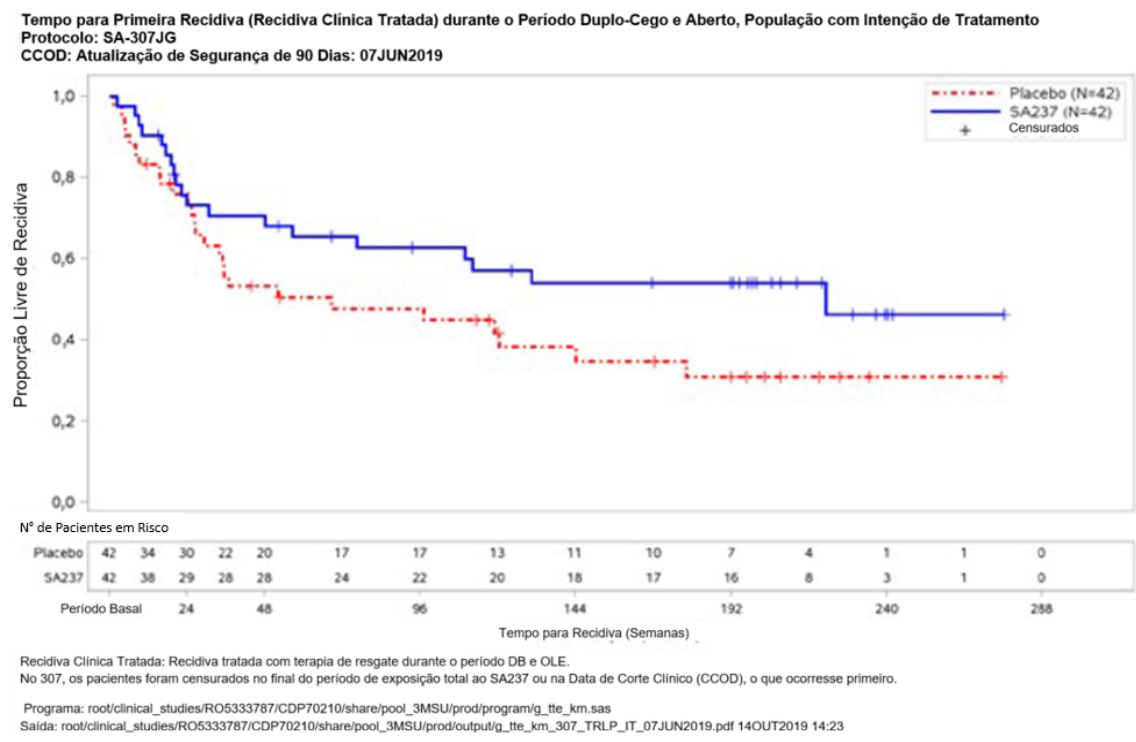
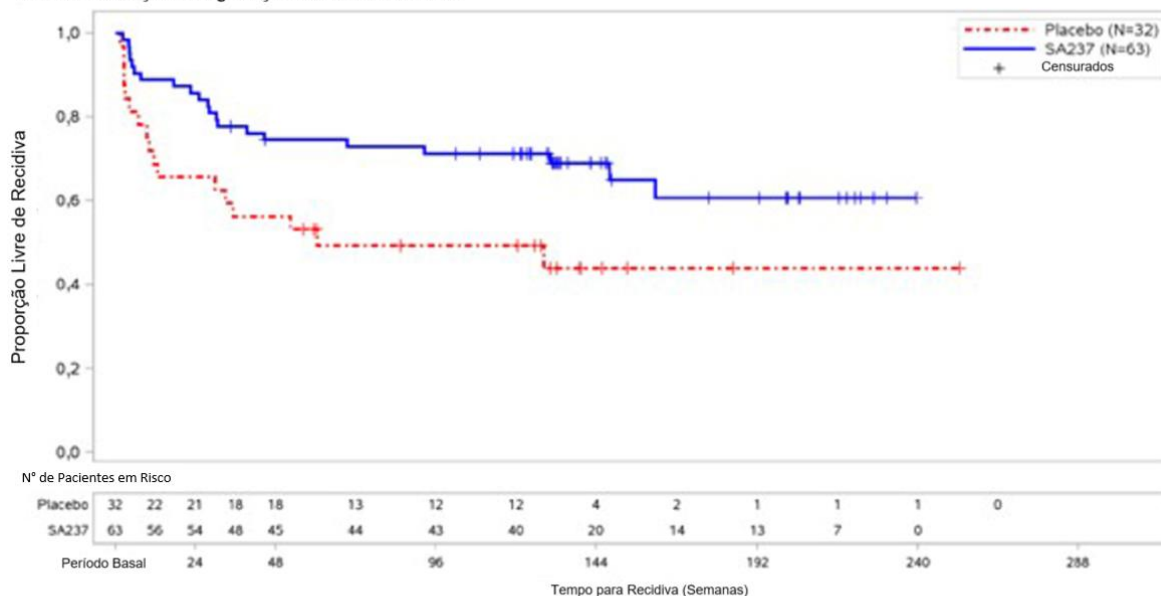


Figura 4. Estudo BN40900: Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto

Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto, População com Intenção de Tratamento
Protocolo: SA-309JG
CCOD: Atualização de Segurança de 90 Dias: 07JUN2019

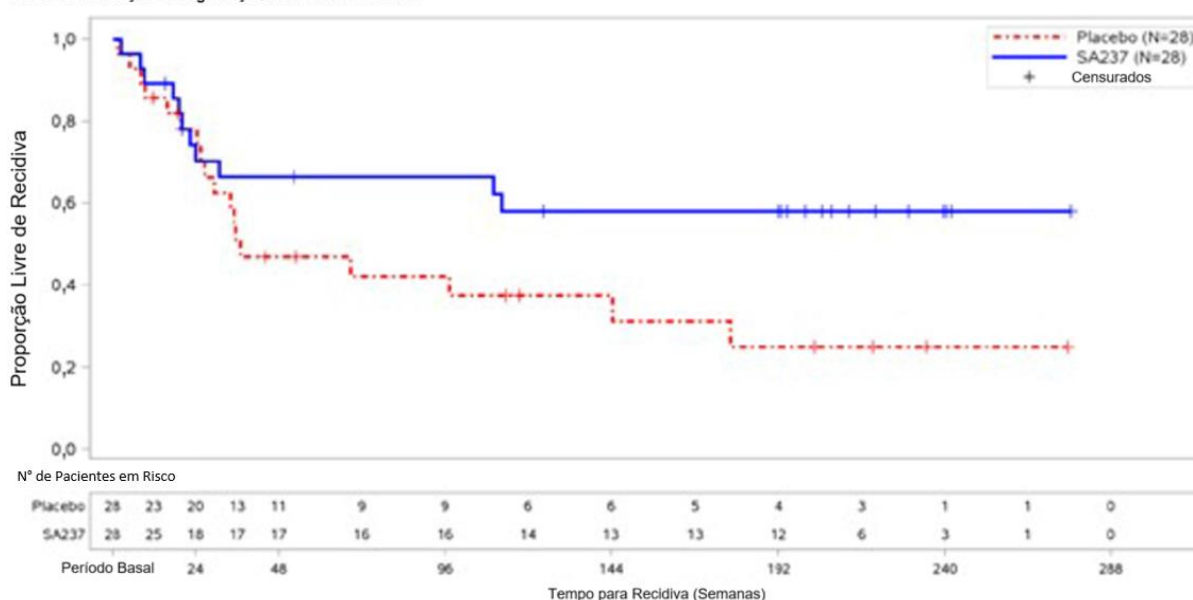


Recidiva Clínica Tratada: Recidiva tratada com terapia de resgate durante o período DB e OLE.
No 309, os pacientes foram censurados no final do período de exposição total ao SA237 ou na Data de Corte Clínico (CCOD), o que ocorresse primeiro.

Programa: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/program/g_tte_km.sas
Saída: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/output/g_tte_km_309_TRLP_IT_07JUN2019.pdf 14OUT2019 14:23

Figura 5. Estudo BN40898: Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto nos Pacientes soropositivos para AQP4-IgG

Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto por Subgrupo de Positivos para AQP4, Positivos para AQP4, População com Intenção de Tratamento
Protocolo: SA-307JG
CCOD: Atualização de Segurança de 90 Dias: 07JUN2019

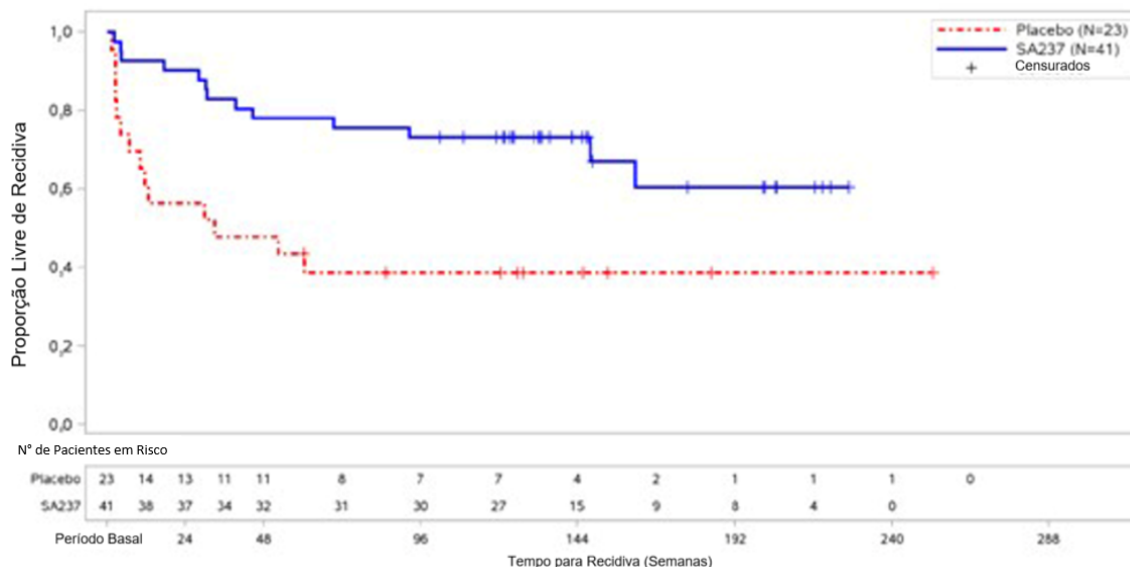


Recidiva Clínica Tratada: Recidiva tratada com terapia de resgate durante o período DB e OLE.
No 307, os pacientes foram censurados no final do período de exposição total ao SA237 ou na Data de Corte Clínico (CCOD), o que ocorresse primeiro.

Programa: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/program/g_tte_km.sas
Saída: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/output/g_tte_km_307_AQPPOS_TRLP_IT_07JUN2019.pdf 14OUT2019 14:21

Figura 6. Estudo BN40900: Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto nos Pacientes soropositivos para AQP4-IgG

Tempo para Primeira Recidiva (Recidiva Clínica Tratada) durante o Período Duplo-Cego e Aberto por Subgrupo de Positivos para AQP4, Positivos para AQP4, População com Intenção de Tratamento
Protocolo: SA-309JG
CCOD: Atualização de Segurança de 90 Dias: 07JUN2019



Recidiva Clínica Tratada: Recidiva tratada com terapia de resgate durante o período DB e OLE.

No 309, os pacientes foram censurados no final do período de exposição total ao SA237 ou na Data de Corte Clínico (CCOD), o que ocorresse primeiro.

Programa: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/program/g_tte_km.sas

Saída: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/output/g_tte_km_309_AQPPOS_TRLP_IT_07JUN2019.pdf 14OUT2019 14:22

Principais desfechos secundários

Nenhum efeito para os desfechos secundários dor e fadiga pôde ser demonstrado devido ao baixo número de pacientes com avaliações de dor e fadiga durante e após um surto.

Imunogenicidade

No estudo de Fase III BN40898 (em combinação com TIS) e no estudo de Fase III BN40900 (em monoterapia), foram observados anticorpos antidroga (ADA) em 41% e 71% dos pacientes que receberam **Enspryng**[®] no período duplo-cego, respectivamente. A capacidade dos ADAs para neutralizar a ligação de **Enspryng**[®] é desconhecida.

A exposição foi menor em pacientes positivos para ADA, no entanto, não houve impacto dos ADAs na segurança e nenhum impacto evidente sobre a eficácia ou marcadores farmacodinâmicos indicativos de ação-alvo.

O tratamento com satralizumabe levou a uma redução semelhante no risco de apresentar um surto adjudicado em pacientes nos estudos de fase III, apesar das diferentes taxas de ADA entre esses estudos.

Pacientes com maior peso corporal e menor exposição apresentaram maior probabilidade de desenvolver ADAs (independentemente do tratamento de base com TIS); no entanto, o efeito do tratamento foi comparável em todos os grupos de peso corporal quando usado em combinação com TIS, ou em monoterapia. A dose recomendada é apropriada para todos os pacientes e não é necessária interrupção ou modificação da dose em pacientes que desenvolvem ADAs.

População pediátrica

No estudo BN40898, foram incluídos 7 pacientes adolescentes. A média de idade foi 15,4 anos, e o peso corporal mediano foi 79,6 kg. A maioria era do sexo feminino (n = 6). Quatro pacientes eram brancos, dois eram negros / afro-americanos e um era asiático. Três (42,9%) pacientes adolescentes foram soropositivos para IgG-AQP4 na triagem (2 no grupo placebo e 1 no grupo **Enspryng**[®]). Durante o período duplo-cego, 1 de 3 adolescentes no grupo placebo e 1 de 4 adolescentes no grupo **Enspryng**[®] apresentaram um surto adjudicado. Devido ao pequeno tamanho da amostra, a razão de risco para o desfecho primário de tempo até o primeiro surto adjudicado nesse subgrupo não foi calculada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Satralizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G2 (IgG2) recombinante humanizada produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante (incluindo uma tecnologia de ligação pH dependente).

Mecanismo de ação

Satralizumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado IgG2 que se liga ao receptor de interleucina-6 (IL-6R) solúvel e de membrana e, dessa forma, inibe a cascata de sinalização da interleucina-6 (IL-6) através desses receptores. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica produzida por vários tipos celulares e está envolvida em diversos processos, como ativação de células B, diferenciação de células B em plasmablastos e produção de autoanticorpos, ativação e diferenciação de células Th17, inibição de célula T reguladora e alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica. Os níveis de IL-6 são elevados no líquido cefalorraquidiano e no soro de pacientes com NMO e doenças do ENMO durante os períodos de atividade da doença. Algumas funções da IL-6 têm sido relacionadas à patogênese da NMO e doenças do ENMO, incluindo a produção de autoanticorpos patogênicos contra a aquaporina-4 (AQP4), um canal proteico de água expresso principalmente nos astrócitos no sistema nervoso central (SNC).

Propriedades farmacodinâmicas

Em estudos clínicos com satralizumabe em NMO e doenças do ENMO, foram observadas reduções na proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e complemento (C3, C4 e CH50).

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de **Enspryng**[®] foi caracterizada em voluntários saudáveis japoneses e caucasianos, e em pacientes com NMO e doenças do ENMO. A farmacocinética em pacientes com NMO e doenças do ENMO usando a dose recomendada foi caracterizada ao serem utilizados métodos de análise farmacocinética (PK) populacional com base em um banco de dados de 104 pacientes.

O curso de concentração-tempo de **Enspryng**[®] em pacientes com NMO ou doenças do ENMO foi descrito com precisão por um modelo farmacocinético populacional bicompartimental com eliminação paralela linear e alvo-mediada (Michaelis-Menten) e absorção SC de primeira ordem. Os parâmetros de depuração e volume de **Enspryng**[®] foram dimensionados alometricamente pelo peso corporal (por meio da função de potência com o coeficiente de potência fixo de 0,75 e 1 para parâmetros de depuração e volume, respectivamente). O peso corporal demonstrou ser uma covariável significativa, com depuração e volume de distribuição do compartimento central (Vc) para pacientes que pesam 123 kg (percentil 97,5º da distribuição de peso) aumentados em 71,3% e 105%, respectivamente, em comparação com um paciente de 60 kg.

A farmacocinética no estado de equilíbrio foi alcançada após o período de ataque (8 semanas) para C_{min} , $C_{máx}$ e ASC como a seguir (média $\pm$ DP): C_{min} : 19,7 (12,2) mcg/mL, $C_{máx}$: 31,5 (14,9) mcg/mL e ASC: 737 (386) mcg.mL/dia. A farmacocinética não foi afetada pela imunoterapia de base (vide item “Interações medicamentosas”).

Absorção

Em pacientes adultos com NMO / doenças do ENMO após administração subcutânea, a meia-vida de absorção foi de cerca de 3 dias com o regime posológico recomendado. O estado estacionário foi alcançado após o período de carga da dose (8 semanas) com a média geométrica (CV) de C_{trough} observada de 19,0 (13,9%) µg/mL. A análise de farmacocinética populacional estimou que a constante da taxa de absorção de **Enspryng**[®] foi 0,254 L/dia (CV 33,9%) e a biodisponibilidade foi 78,5% (CV 7,0%).

Distribuição

Em pacientes com NMO / doenças do ENMO, **Enspryng**[®] sofre distribuição bifásica. Para um paciente típico de 60 kg, o volume central de distribuição estimado foi 3,46 L (IC 95%: 3,21 – 3,97), e o volume de distribuição periférico foi 2,07 L (IC 95%: 1,78 – 2,59).

Biotransformação

O metabolismo de satralizumabe não foi estudado diretamente, pois os anticorpos monoclonais são depurados principalmente por catabolismo.

Eliminação

A depuração total de satralizumabe é concentração-dependente, tanto eliminação linear e alvo-mediada (Michaelis-Menten). O peso corporal mostrou ser uma covariável significativa. A depuração e o volume central de distribuição

(Vc) para pacientes com peso de 123 kg (97,5º percentil da distribuição de peso) aumentaram 71,3% e 105%, respectivamente, em comparação com um paciente de 60 kg. A análise farmacocinética populacional estimou a depuração linear (representando aproximadamente metade da depuração total no estado estacionário usando a dose recomendada em pacientes com NMO e doenças do ENMO) em 0,0679 L/dia (CV 27%) e o t_{1/2} terminal associado em aproximadamente 30 dias (intervalo de 22-37 dias).

Populações especiais

As análises de farmacocinética populacional em pacientes adultos com NMO ou doenças do ENMO mostraram que idade, sexo e raça não influenciaram significativamente a farmacocinética de satralizumabe. Embora o peso corporal tenha influenciado a farmacocinética de satralizumabe, não são recomendados ajustes de dose para nenhuma dessas populações.

População Pediátrica

Os dados obtidos em 8 pacientes adolescentes [13 a 17 anos] que receberam o regime de dosagem de adulto mostram que os parâmetros PK populacionais para satralizumabe não são significativamente diferentes daqueles na população adulta. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário.

A segurança e eficácia de **Enspryng**[®] em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. O **Enspryng**[®] foi autorizado para uso em pacientes adolescentes com 12 anos ou mais com base em dados de farmacologia clínica e extrapolação de eficácia e segurança de pacientes adultos com doenças do ENMO.

Idosos

Não foram realizados estudos específicos para investigar a PK de satralizumabe em pacientes com idade ≥ 65 anos; embora pacientes com NMO ou doenças do ENMO entre 65 e 74 anos tenham sido incluídos nos estudos clínicos BN40898 e BN40900.

As análises de PK populacional com base nos dados desses pacientes mostraram que a idade não afetou a PK de satralizumabe. A segurança e eficácia de **Enspryng**[®] foram estudadas em um número limitado de pacientes geriátricos (n = 4, idade entre 65-73). Embora não tenha havido diferenças aparentes observadas nos estudos relacionadas à idade, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem de forma semelhante aos pacientes mais jovens (vide item “Posologia e Modo de Usar”). A segurança e eficácia de **Enspryng**[®] em pacientes geriátricos > 74 anos de idade não foram estudadas.

Insuficiência renal

A segurança e eficácia de **Enspryng**[®] em pacientes com insuficiência renal moderada a grave não foram estudadas. Pacientes com insuficiência renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. A farmacocinética de satralizumabe nestes pacientes não foi afetada (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Insuficiência hepática

Não foi realizado nenhum estudo formal do efeito da insuficiência hepática na PK de satralizumabe.

Segurança pré-clínica

Dados não-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Entretanto, não há dados suficientes para descartar qualquer dano em humanos.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade em roedores para estabelecer o potencial carcinogênico de satralizumabe. Lesões proliferativas não foram observadas em um estudo de toxicidade crônica de seis meses em macacos *cynomolgus*.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial mutagênico de satralizumabe. Não se espera que anticorpos causem efeitos no DNA.

Toxicidade Reprodutiva

O tratamento pré-natal até o parto com até 50 mg/kg/semana de satralizumabe em macacas prenhes e exposição pós-natal em suas progênes não provocou efeitos adversos nas fêmeas progenitoras, no desenvolvimento fetal, no resultado

da gravidez ou na sobrevivência e desenvolvimento dos filhotes, incluindo capacidade de aprendizado. Satralizumabe se distribuiu pela barreira placentária.

As concentrações de satralizumabe no leite materno foram muito baixas (< 0,9% dos níveis plasmáticos maternos correspondentes). Para um anticorpo com mecanismo de ação semelhante, foi relatado um aumento na incidência de morte embriofetal em macacos.

Fertilidade

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores de macacos machos ou fêmeas em tratamento crônico com satralizumabe.

Toxicidade de doses repetidas

Estudos não-clínicos com macacos, uma espécie responsiva com reatividade cruzada ao satralizumabe, não revelaram riscos especiais para humanos, com base na segurança farmacológica, desfechos de toxicidade de dose aguda e repetida. Na administração semanal de até 50 mg/kg de satralizumabe a macacos *cynomolgus* em estudos de 4 e 26 semanas de toxicidade de dose SC repetida não foram observadas alterações tóxicas causadas pela administração do medicamento. A única alteração relevante nesses estudos foi o aumento do nível sérico de IL-6, considerado resultado da ação farmacológica (ação neutralizante do IL-6R) de satralizumabe, e não associado a nenhum achado adverso. O tratamento com satralizumabe desencadeou uma resposta imunológica com anticorpos anti-droga na maioria dos animais tratados, o que, contudo, não afetou a resposta farmacológica e não resultou em eventos adversos.

Tolerância local

A injeção SC da formulação clínica de satralizumabe não provocou nenhuma reação adversa no local da administração em macacos.

Reatividade cruzada nos tecidos

A reatividade cruzada nos tecidos detectada com satralizumabe em tecidos de macacos e humanos reflete os locais de expressão de IL-6R. Não foi detectada reatividade cruzada relevante em outros tecidos.

Síndrome de liberação de citocinas

Com base em estudos *in vitro* com sangue humano, o risco de liberação de citocinas pró-inflamatórias com satralizumabe é considerado baixo em termos de incidência e aumento de citocinas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Enspryng® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a satralizumabe ou qualquer um de seus excipientes.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Infecções

Postergar a administração de **Enspryng®** em pacientes com infecção ativa até que a infecção seja controlada (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Os pacientes tratados com **Enspryng®** podem ser mais suscetíveis a infecções. Os profissionais de saúde devem ter cuidado ao considerar o uso de satralizumabe em pacientes com história de infecção recorrente ou com condições subjacentes que podem predispor os pacientes a infecções.

Local de injeção e reações de hipersensibilidade

Nos estudos clínicos, reações leves a moderadas relacionadas à injeção, locais e sistêmicas, foram mais frequentes em pacientes tratados com **Enspryng®** (vide item “Reações Adversas”). Aconselhar os pacientes a procurar atendimento médico se apresentarem reações graves ou reações alérgicas graves a **Enspryng®**. Se ocorrer uma reação anafilática ou de hipersensibilidade grave, **Enspryng®** deve ser descontinuado.

Vacinações

Vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente com **Enspryng®** porque a segurança clínica não foi estabelecida. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapia com **Enspryng®** deve estar de acordo com as diretrizes atuais de vacinação relativas a agentes imunomoduladores ou imunossupressores.

Não há dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação em pacientes recebendo **Enspryng®**. Recomenda-se que todos os pacientes sejam imunizados de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes do início da terapia com **Enspryng®**.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Tuberculose

Tuberculose ocorreu em pacientes tratados com outros antagonistas do receptor da interleucina-6. Os pacientes devem ser avaliados para fatores de risco para tuberculose e testados para infecção latente antes de iniciar **Enspryng®**. Considerar a terapia antituberculose antes do início de **Enspryng®** em pacientes com história de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado, e para pacientes com teste negativo para tuberculose latente, mas com fatores de risco para infecção por tuberculose. Consulte especialistas em doenças infecciosas sobre se o início da terapia antituberculose é apropriado antes de iniciar o tratamento. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de tuberculose com **Enspryng®**, mesmo se o teste inicial para tuberculose for negativo.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Reativação do vírus da hepatite B (HBV)

O risco de reativação do HBV foi observado com outras terapias imunossupressoras. Pacientes com infecção crônica pelo HBV foram excluídos dos estudos clínicos. Realizar triagem do HBV em todos os pacientes antes do início do tratamento com **Enspryng®**. Não administrar **Enspryng®** em pacientes com hepatite ativa. Para pacientes que são portadores crônicos de HBV [HBsAg +] ou são negativos para HBsAg e positivos para anti HBc total [HBcAb +], consulte especialistas em doenças hepáticas antes de iniciar e durante o tratamento com **Enspryng®**.

Monitoramento e Testes laboratoriais

Contagem de neutrófilos

Ocorreram diminuições na contagem de neutrófilos após o tratamento com **Enspryng®** (vide item "Reações Adversas"). A contagem de neutrófilos deve ser monitorada 4 a 8 semanas após o início da terapia e, posteriormente, conforme indicação clínica. Para a recomendação de modificação de dose, consulte o item "Posologia e Modo de Usar".

Considerações pré-operatórias

Não há experiência com eventos hemorrágicos em pacientes tratados com **Enspryng®** que desenvolveram anormalidades de fatores de coagulação; a avaliação da coagulação deve ser realizada em pacientes com redução grave de plaquetas e / ou fibrinogênio antes de procedimentos cirúrgicos.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Enzimas hepáticas

Foram observadas elevações leves e moderadas das transaminases hepáticas com o tratamento com **Enspryng®**, sendo que a maioria das elevações foi abaixo de 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), não limitando o tratamento e resolvidas enquanto **Enspryng®** era administrado (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) devem ser monitorados a cada quatro semanas durante os primeiros três meses de tratamento, seguidos pelo monitoramento a cada três meses por um ano, e posteriormente conforme clinicamente indicado.

O tratamento com **Enspryng®** deve ser descontinuado em pacientes com ALT ou AST > 5 x LSN (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Recomenda-se cuidado na administração de **Enspryng®** com medicamentos potencialmente hepatotóxicos e em pacientes com doença hepática ativa.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática; os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) devem ser monitorados a cada quatro semanas durante os primeiros três meses de tratamento, seguidos pelo monitoramento a cada três meses por um ano, e posteriormente conforme clinicamente indicado.

Cardiovascular

Foram observados níveis séricos elevados de lipídeos nos estudos clínicos com **Enspryng®**. Pacientes com insuficiência cardíaca grave foram excluídos dos estudos clínicos com **Enspryng®**.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há dados sobre o uso de **Enspryng®** em mulheres grávidas. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária; portanto, **Enspryng®** pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Satralizumabe demonstrou atravessar a placenta em macacas *cynomolgus* prenhes (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). Num estudo aprimorado de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de satralizumabe em macacas *cynomolgus* prenhes resultou na redução da função imunitária da progênie (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). **Enspryng®** não é recomendado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe supere o potencial risco ao feto.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento com **Enspryng®**.

Lactação

Não se sabe se **Enspryng®** é excretado no leite materno ou absorvido sistemicamente após a ingestão. No entanto, como as IgGs são excretadas no leite humano e há evidências pré-clínicas de excreção no leite (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”), deve-se tomar uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com **Enspryng®** levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e os benefícios da terapia para a mãe.

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.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre o efeito de **Enspryng®** na fertilidade humana. Estudos em animais não mostraram comprometimento da fertilidade de machos ou fêmeas. Os efeitos em desfechos reprodutivos masculinos e femininos foram investigados em macacos. Em estudos de toxicidade de dose repetida de 4 e 26 semanas conduzidos em macacos *cynomolgus* maduros que receberam satralizumabe por injeção SC, os machos desenvolveram atrofia testicular (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Enspryng® tem mínima ou nenhuma influência na capacidade de dirigir e usar máquinas.

Abuso e dependência

Não foram realizados estudos sobre abuso e dependência de drogas. Entretanto, não há evidência nos dados disponíveis de que o tratamento com **Enspryng®** resulta em dependência.

Até o momento, não há informações de que satralizumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

As análises de PK populacional não detectaram nenhum efeito da azatioprina (AZA), corticosteroides orais (COs) ou micofenolato de mofetila (MMF) na depuração de **Enspryng**[®].

O potencial do tratamento com **Enspryng**[®] em reduzir a exposição a medicamentos concomitantes metabolizados pelas isoenzimas do CYP450 por meio do bloqueio da sinalização de IL-6 foi explorado utilizando modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK).

Isso indica que a supressão da sinalização da IL-6 pelo tratamento com **Enspryng**[®] a partir dos baixos níveis basais observados nos estudos de fase III terá apenas um baixo impacto na exposição de uma variedade de substratos da CYP450 (aumento $\leq 15\%$ na ASC para todos os substratos de CYP 1A2, 3A4, 2D6, 2C19). Isso indica que o risco de interação medicamentosa é baixo, entretanto, deve-se ter cautela quando **Enspryng**[®] for administrado ou descontinuado em pacientes que também recebem substratos da CYP450 com um baixo índice terapêutico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C) até o momento do uso. **Não congelar.** Não agitar. Não usar a seringa se esta tiver sido congelada. Mantenha sempre a seringa seca.

Manter a seringa no cartucho para protegê-la da luz e da umidade.

Enspryng[®], se fechado e mantido no cartucho, pode ser retirado e devolvido à refrigeração, se necessário. Se armazenado em temperatura ambiente, o tempo total combinado fora de refrigeração não deve exceder 8 dias a uma temperatura que não exceda 30°C.

Após retirar o cartucho de refrigeração, abra o cartucho lacrado e retire cuidadosamente a seringa preenchida para fora da caixa segurando o corpo da seringa. É importante deixar a seringa preenchida atingir a temperatura ambiente, aguardando 30 minutos antes de iniciar o processo de administração.

Não utilizar o medicamento se o líquido estiver turvo, descolorido, contiver partículas visíveis ou se alguma parte da seringa preenchida parecer danificada.

Após remover a tampa, a injeção deve ser iniciada em 5 minutos para evitar que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a seringa preenchida não for usada dentro de 5 minutos após a remoção da tampa, você deve descartá-la em um recipiente resistente a perfurações e usar uma nova seringa preenchida.

Para instruções completas para a administração de **Enspryng**[®], vide item “Posologia e Modo de Usar”.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Enspryng[®] apresenta-se em uma seringa preenchida de uso único montada com dispositivo de segurança da agulha. A solução para injeção subcutânea (SC) é um líquido incolor a amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico e/ou profissional de saúde habilitado.

Para evitar erros de medicação, é importante verificar o rótulo da seringa preenchida para assegurar que o medicamento que está sendo administrado seja **Enspryng®**.

Posologia

Enspryng® pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteroides orais (OCs), azatioprina (AZA) ou micofenolato de mofetila (MMF) (vide item “Resultados de eficácia”). Consulte também a bula para esses produtos.

Doses iniciais

A dose inicial recomendada é de 120 mg de injeção subcutânea (SC) a cada duas semanas nas três primeiras administrações (primeira dose na semana 0, segunda dose na semana 2 e terceira dose na semana 4).

Doses de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 120 mg de injeção SC a cada quatro semanas.

Duração do tratamento

Enspryng® destina-se ao tratamento de longo prazo. O uso de **Enspryng®** foi estudado apenas no contexto de administração crônica e o efeito da descontinuação não foi caracterizado. Os pacientes que descontinuem **Enspryng®** devem ser rigorosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de recidiva de doenças do ENMO.

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma injeção for perdida, por qualquer razão outra que não seja elevação das enzimas hepáticas, ela deve ser administrada conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Dosagem recomendada para doses atrasadas ou perdidas

Última dose administrada	Dosagem recomendada para doses atrasadas ou perdidas
Menos de 8 semanas durante o período de manutenção ou perda de uma dose inicial	Administre 120 mg por injeção subcutânea o mais rápido possível e não aguarde até a próxima dose planejada. <i>Período de manutenção</i> Após a administração da dose atrasada ou perdida, redefina o esquema de dosagem para a cada 4 semanas. <i>Doses iniciais</i> Se a segunda dose inicial for atrasada ou perdida, administre o mais rápido possível e administre a terceira e última dose inicial 2 semanas depois. Se a terceira dose inicial for atrasada ou perdida, administre o mais rápido possível e administre a 1ª dose de manutenção 4 semanas depois.
8 semanas a menos de 12 semanas	120 mg por injeção subcutânea em 0* e 2 semanas, seguido de 120 mg a cada 4 semanas.
12 semanas ou mais	120 mg por injeção subcutânea em 0*, 2 e 4 semanas, seguido por 120 mg a cada 4 semanas.

* “0 semanas” refere-se ao tempo da primeira administração após a dose perdida

Modificação da dose para anormalidades nas enzimas hepáticas

Se a elevação da ALT ou AST for $> 5 \times \text{LSN}$ e estiver associada a qualquer aumento de bilirrubina, o tratamento com **Enspryng®** deve ser descontinuado, e o reinício não é recomendado.

Se a elevação de ALT ou AST for $> 5 \times \text{LSN}$ e não estiver associada a qualquer aumento de bilirrubina, o tratamento com **Enspryng®** deve ser descontinuado. **Enspryng®** pode ser reiniciado na dose de 120 mg de injeção SC a cada quatro semanas quando os níveis de ALT e AST retornarem à faixa normal e com base em avaliação do benefício-risco do tratamento no paciente. Se for tomada a decisão de reiniciar o tratamento, os parâmetros hepáticos devem ser rigorosamente monitorados, e se for observado qualquer aumento subsequente na ALT/AST e/ou bilirrubina, **Enspryng®** deve ser descontinuado, e o reinício não é recomendado.

Tabela 5. Dosagem recomendada para reinício do tratamento após elevação das transaminases hepáticas

Última dose administrada	Dosagem recomendada para reinício do tratamento
Menos de 12 semanas	Reinicie com uma dose de 120 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.
12 semanas ou mais	Reinicie com uma dose de 120 mg por injeção subcutânea nas semanas 0*, 2 e 4, seguido por uma dose de 120 mg a cada 4 semanas.

* “0 semanas” refere-se ao tempo da primeira administração após a dose perdida

Orientação sobre modificação de dose para neutropenia

Se a contagem de neutrófilos for inferior a $1,0 \times 10^9/\text{L}$ e confirmado por repetição do teste, **Enspryng®** deve ser interrompido até que a contagem de neutrófilos seja $> 1,0 \times 10^9/\text{L}$.

Orientação sobre modificação de dose para redução na contagem de plaquetas

Se a contagem de plaquetas estiver abaixo de $75 \times 10^9/\text{L}$ e confirmado por repetição do teste, **Enspryng®** deve ser interrompido até que a contagem de plaquetas seja $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Enspryng®** em crianças com idade < 12 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

A posologia em pacientes adolescentes com idade ≥ 12 anos e pacientes adultos é a mesma (vide itens “Resultados de eficácia” e “Características farmacológicas”).

A segurança e a eficácia de **Enspryng®** em pacientes com < 12 anos ou com peso corporal < 40 kg não foram estudadas.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose de **Enspryng®** em pacientes ≥ 65 anos (vide item “Características farmacológicas”).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Enspryng®** não foram formalmente estudadas em pacientes com insuficiência renal. Não é recomendado qualquer ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal (vide item “Características farmacológicas”).

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Enspryng®** não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Enspryng® 120 mg é administrado por injeção SC usando uma seringa preenchida de uso único. **Enspryng®** deve ser administrado como uma injeção SC. O conteúdo total da seringa preenchida (1 mL) deve ser administrado.

Os locais de injeção recomendados são o abdômen e a coxa. Os locais das injeções devem ser alternados e as injeções nunca devem ser administradas em pintas, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja sensível, com equimoses, hiperemiada, endurecida ou não intacta.

Instruções para preparo, manuseio e aplicação de Enspryng® seringa preenchida de uso único com dispositivo de segurança da agulha.

Preparo para utilização de Enspryng®

1. Retire o cartucho contendo a seringa do refrigerador e coloque-o em uma superfície de trabalho limpa e plana (como uma mesa).
2. Verifique a data de validade na parte de trás do cartucho (vide Figura A). Não utilize se o cartucho estiver expirado.
3. Verifique se a frente do cartucho está lacrada (vide Figura C). Não utilize se o lacre estiver rompido.

Se a data de validade expirou ou o lacre estiver rompido, não utilize. Vá para a etapa 21 “Descarte de Enspryng®” e entre em contato com o seu médico.

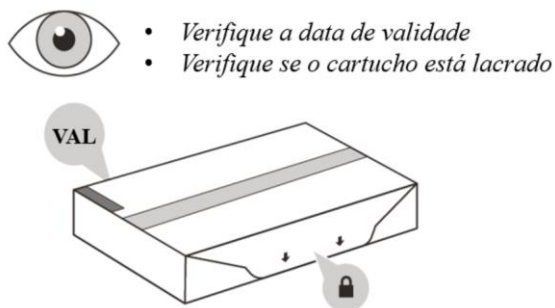


Figura A

4. Abra o cartucho lacrado (vide Figura B).

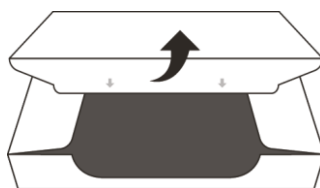


Figura B

5. Cuidadosamente retire a seringa do cartucho segurando o corpo da seringa (vide Figura C).

NÃO:

- vire o cartucho de cabeça para baixo para remover a seringa.
- toque os dispositivos de segurança – isso pode danificar a seringa.
- segure o êmbolo ou a tampa da agulha.

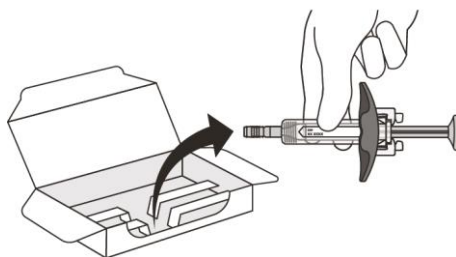


Figura C

Verifique a seringa (vide Figura D)

6. Verifique a data de validade na seringa. **Não** utilize se a seringa estiver expirada.
7. Verifique a seringa quanto a danos. **Não** utilize se estiver rachada ou quebrada.
8. Verifique através da janela de visualização se o líquido é transparente e incolor a levemente amarelo. **Não** administre o medicamento se o líquido estiver turvo, descolorido ou apresentar partículas.
 - Pode haver pequenas bolhas de ar na seringa. Isso é normal e você não deve tentar removê-las.

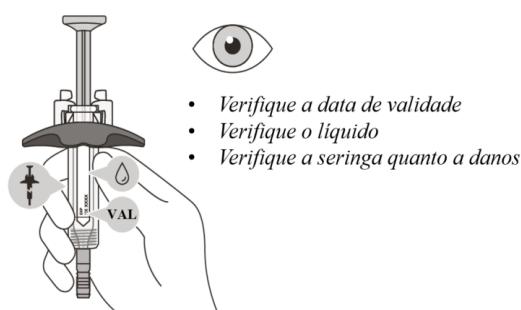


Figura D

Se o prazo de validade estiver expirado, a seringa danificada ou o líquido turvo, descolorido ou conter partículas, não utilize. Vá para a etapa 21 “Descarte de Enspryng®” e entre em contato com o seu médico.

Deixe a seringa em temperatura ambiente

9. Depois de verificar a seringa, coloque-a em uma superfície de trabalho limpa e plana (como uma mesa) por 30 minutos - isso permitirá que ela atinja a temperatura ambiente (vide Figura E).

É importante deixar a seringa atingir a temperatura ambiente, pois a injeção do medicamento resfriado pode causar desconforto e dificultar a injeção.

NÃO:

- acelere o processo de aquecimento de qualquer maneira, através da utilização de um micro-ondas ou colocando a seringa em água morna.
- remova a tampa da agulha enquanto a seringa estiver atingindo a temperatura ambiente.



Figura E

Lave as mãos

10. Lave suas mãos com sabão e água (vide Figura F).



Figura F

Escolha o local da injeção

11. Escolha o local da injeção:
- na parte inferior do estômago (abdômen) ou
 - na frente e no meio de suas coxas (vide Figura G).

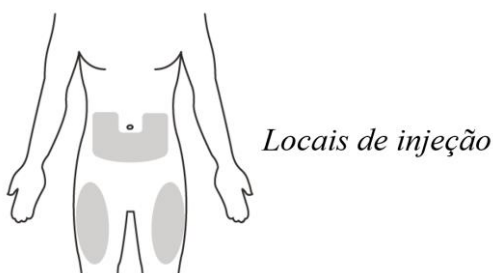


Figura F

NÃO:

- injetar na área de 5 cm ao redor do umbigo.
- Injetar em pintas, cicatrizes, machucados ou áreas em que a pele esteja sensível, avermelhada, endurecida ou não intacta.

Escolha um local diferente de injeção para **cada nova injeção** – escolha um local diferente para injeção com pelo menos 2,5 centímetros da área que você utilizou na última injeção.

Limpar o local da injeção

12. Limpe o local da injeção com um lenço umedecido com álcool e deixe secar.

NÃO:

- abane ou sopre a área que você limpou.
- toque o local da injeção novamente antes de administrar a injeção.



Figura G

Injeção de Enspryng[®]

13. Segure o corpo da seringa entre o polegar e o indicador. Com a outra mão, retire a tampa da agulha. Você pode ver uma gota de líquido na ponta da agulha - isso é normal e não afeta sua dose (vide Figura H).

- Use a seringa dentro de 5 minutos após retirar a tampa da agulha ou a seringa pode obstruir.

NÃO:

- retire a tampa da agulha até que você esteja pronto para injetar **Enspryng[®]**.
- coloque a tampa da agulha novamente depois de removida, pois isso pode danificá-la.
- toque na agulha ou deixe que ela toque em qualquer superfície após remover a tampa da agulha.

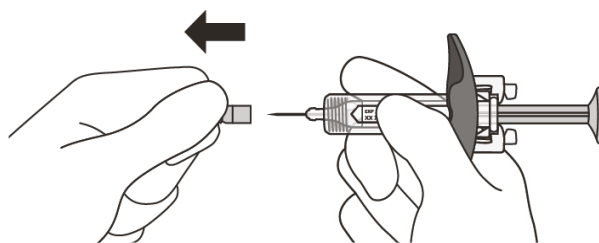


Figura H

14. Descarte a tampa da agulha em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes. Veja a etapa 21 “Descarte de **Enspryng[®]**”.

15. Segure o corpo da seringa usando o polegar e o indicador. Com a outra mão, faça uma prega de pele na área que você limpou (veja Figura I).

16. Use um movimento rápido, semelhante a um dardo, para inserir a agulha em um ângulo entre 45° e 90° (veja Figura I).

NÃO:

- insira a agulha através da roupa.
- altere o ângulo da injeção.
- reinsira a agulha.

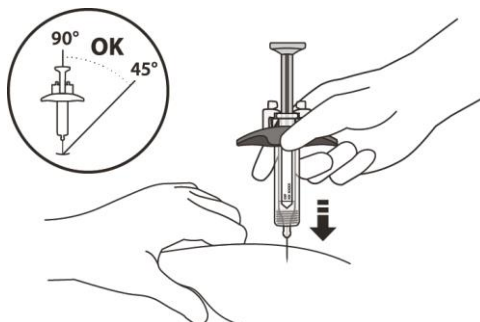


Figura I

17. Depois de inserir a agulha, solte a prega de pele.
18. Injete lentamente todo o medicamento empurrando suavemente o êmbolo até o fim, até tocar nos dispositivos de segurança (vide Figura J).

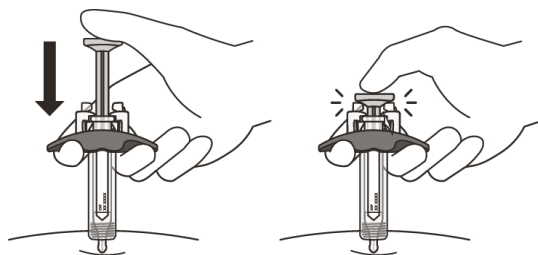


Figura J

19. Solte o êmbolo cuidadosamente e deixe a agulha sair da pele no mesmo ângulo em que foi inserida (vide Figura K).

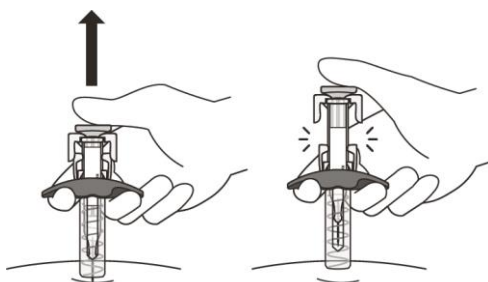


Figura K

- A agulha será então coberta pelo revestimento da agulha. Caso a agulha esteja descoberta, coloque cuidadosamente a seringa em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes para evitar ferimentos. Veja a etapa 21 “Descarte de **Enspryng®**”.

Cuidados com o local da injeção

20. Pode haver um pequeno sangramento no local da injeção. Você pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção, mas **não** esfregue. Se necessário, você também pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo. Se o medicamento entrar em contato com a sua pele, lave a área com água.

Descarte de Enspryng®

21. Não tente recolocar a tampa em sua seringa. Coloque a seringa usada em um recipiente apropriado para objetos pontiagudos ou cortantes imediatamente após o uso (vide Figura L). **Não** jogue (descarte) a seringa no lixo doméstico e não a recicle.



Figura L

- Pergunte ao seu médico ou farmacêutico informações sobre onde você pode obter um recipiente para materiais perfurocortantes ou que outros tipos de recipientes resistentes a perfurações podem ser usados para descartar com segurança as seringas e tampas de agulha usadas, se você não tiver um.
- Descarte o recipiente para materiais perfurocortantes usado conforme as instruções do seu médico ou farmacêutico.
- **Não** descarte o recipiente para materiais perfurocortantes usado no lixo doméstico.
- **Não** recicle o recipiente para materiais perfurocortantes usado.

Administração pelo paciente e/ou cuidador

A primeira injeção deve ser realizada sob a supervisão de um profissional da saúde qualificado.

Um paciente adulto / cuidador pode administrar todas as outras doses de **Enspryng**[®] em casa, se o médico responsável pelo tratamento determinar que é apropriado e o paciente adulto / cuidador puder realizar a técnica de injeção.

Pacientes / cuidadores devem procurar atendimento médico imediato se o paciente desenvolver sintomas de reações alérgicas graves e devem verificar com o seu médico se o tratamento com **Enspryng**[®] pode ser continuado ou não.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Visão geral das reações adversas

A segurança de **Enspryng**[®] como monoterapia ou em combinação com TIS foi avaliada com base em dados de dois estudos clínicos randomizados de fase III, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo (BN40898 e BN40900), que inclui 63 pacientes expostos à monoterapia com **Enspryng**[®] e 41 pacientes exposto a **Enspryng**[®] em combinação com TIS (vide item “Resultados de eficácia”). No período duplo-cego controlado, a exposição média do paciente ao **Enspryng**[®] foi de aproximadamente 2 anos em ambos os estudos BN40900 e BN40898 cada. A exposição média ao placebo foi de aproximadamente 1 ano.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais frequentemente relatadas foram cefaleia, artralgia e reações relacionadas com a injeção (Tabela 6). Eventos adversos graves relacionados ao medicamento, incluindo infecções, foram relatados em 2,9% dos pacientes que receberam o tratamento com **Enspryng**[®] na porção controlada por placebo dos estudos clínicos. Houve 3,8% dos pacientes tratados com **Enspryng**[®] que descontinuaram os estudos devido a eventos adversos e 22,1% que tiveram interrupções da dose devido a eventos adversos (por exemplo, infecções). Essas taxas foram comparáveis às taxas observadas em pacientes tratados com placebo.

Reações adversas em estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são realizados em condições muito específicas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparadas com as taxas em estudos clínicos de outro medicamento. As informações sobre reações adversas de estudos clínicos são úteis para identificar eventos adversos relacionados ao medicamento e para taxas aproximadas.

A Tabela 6 resume as RAMs que foram relatadas em associação ao uso de **Enspryng**[®] como monoterapia ou em combinação com TIS em estudos clínicos. Em ambos os estudos, os pacientes do grupo **Enspryng**[®] receberam doses de 120 mg, injetadas por via subcutânea, nas semanas 0, 2, 4 e a cada 4 semanas posteriormente. Uma vez que os pacientes nos grupos **Enspryng**[®] em ambos os estudos clínicos tiveram um período de tratamento mais longo que aqueles nos grupos com placebo (ou placebo em combinação com TIS), as reações adversas após ajuste para exposição também são apresentadas.

As RAMs dos estudos clínicos são listadas pela classe de sistemas de órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada nos valores de frequência e na seguinte convenção:

muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 6. Resumo das RAMs que ocorreram mais comumente em pacientes tratados com Enspryng® do que no grupo controle (definido como proporção $\geq 2\%$ maior de pacientes e ≥ 2 eventos/100 PY maior no grupo satralizumabe em relação ao grupo placebo)¹

RAM	BN40898 (em combinação com TIS)				BN40900 (monoterapia)			
	Número de Pacientes n (%)		Taxa de EA /100PY		Número de Pacientes n (%)		Taxa de EA /100PY	
	Placebo n=42	Enspryng® n=41	Placebo (PY=59.5)	Enspryng® (PY=78.5)	Placebo n=32	Enspryng® n=63	Placebo (PY=40.6)	Enspryng® (PY=115.21)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático								
Hipofibrinogenemia	0	1 (2,4%)	0	1,3	0	2 (3,2%)	0	1,7
Distúrbios gerais e no local de administração								
Edema periférico	0	1 (2,4%)	0	1,3	0	4 (6,3%)	0	3,5
Lesões, intoxicação e complicações de procedimentos								
Reações relacionadas à injeção	2 (4,8%)	5 (12,2%)	3,4	21,7	5 (15,6%)	8 (12,7%)	17,3	13,9
Investigações								
Diminuição na contagem de células brancas	4 (9,5%)	7 (17,1%)	21,85	14,01	0	7 (11,1%)	0	9,55
Bilirrubina sanguínea aumentada	0	1 (2,4%)	0	11,46	0	1 (1,6%)	0	0,87
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo								
Artralgia	0	4 (9,8%)	0	5,1	1 (3,1%)	10 (15,9%)	2,5	8,7
Rigidez musculoesquelética	0	1 (2,4%)	0	1,3	0	4 (6,3%)	0	3,5
Distúrbios do sistema nervoso								
Cefaleia	4 (9,5%)	10 (24,4%)	10,1	28,0	4 (12,5%)	10 (15,9%)	12,3	11,3
Enxaqueca	0	0	0	0	0	4 (6,3%)	0	3,5
Distúrbios psiquiátricos								
Insônia	0	1 (2,4%)	0	1,3	1 (3,1%)	5 (7,9%)	2,5	4,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino								
Rinite alérgica	0	2 (4,9%)	0	2,6	0	2 (3,2%)	0	1,7
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo								
Erupção	2 (4,8%)	0	3,4	0	1 (3,1%)	9 (14,3%)	4,9	12,2
Prurido	1 (2,4%)	0	1,7	0	0	6 (9,5%)	0	6,9

¹ RAMs identificados com base na revisão médica de todos os EAs os quais foram superiores a $\geq 2/100$ PY e $\geq 2\%$ no grupo Enspryng® versus os grupos controle
RAMs = reações adversas ao medicamento
TIS = Terapia Imunossupressora

EA = Eventos Adversos

PY = pacientes-anos

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas dos estudos clínicos

Reações relacionadas à injeção (RRIs)

As RRIs relatadas em pacientes tratados com **Enspryng**[®] em monoterapia ou em combinação com TIS foram predominantemente leves a moderadas, e a maioria ocorreu dentro de 24 horas após as injeções. Nenhuma das reações relacionadas à injeção exigiu interrupção ou descontinuação de dose.

Reações sistêmicas relacionadas à injeção

Durante o período duplo-cego, 6,7% dos pacientes que receberam **Enspryng**[®] e 4,1% dos pacientes que receberam placebo relataram reações sistêmicas relacionadas à injeção. Os sintomas sistêmicos mais comumente relatados foram diarreia e cefaleia. Os sintomas graves incluem vertigem e hipertensão. A taxa de reações sistêmicas relacionadas à injeção que ocorreram na presença de anticorpos antidroga (ADAs) foi de 4,96 eventos por 100 pacientes-ano. Na ausência de ADAs detectáveis, foi de 11,41 eventos por 100 pacientes-ano.

Reações no local de injeção

Durante o período duplo-cego, 8,7% dos pacientes que receberam **Enspryng**[®] e 6,8% dos pacientes que receberam placebo relataram reações no local de injeção. Os sintomas mais comumente relatados foram rubor, eritema, prurido, erupção e dor. A taxa de reações no local de injeção que ocorreram na presença de ADAs foi de 6,61 eventos por 100 pacientes-ano. Na ausência de ADAs detectáveis, foi de 11,41 eventos por 100 pacientes-ano.

Infecções e infecções graves

No estudo em monoterapia com **Enspryng**[®], a taxa de infecções exposição-ajustada foi menor nos pacientes tratados com **Enspryng**[®] [99,8 eventos/100 PY] em comparação com pacientes que receberam placebo [162,6 eventos/100 PY]. A taxa de infecções graves foi de 5,2 eventos/100 PY em pacientes tratados com **Enspryng**[®] comparado com 9,9 eventos/100 PY em pacientes que receberam placebo.

Em pacientes tratados com **Enspryng**[®] em combinação com TIS, a taxa de infecções foi de 132,5 eventos/100 PY em comparação com 149,6 eventos/100 PY em pacientes que receberam placebo em combinação com TIS; a taxa de infecções graves foi de 2,6 eventos/100 PY em comparação com 5,0 eventos/100 PY em pacientes que receberam placebo em combinação com TIS.

Aumento do peso corporal

No período de tratamento duplo-cego, aumento do peso corporal $\geq 15\%$ da linha de base foi observado em 3,8% dos pacientes tratados com **Enspryng**[®] (monoterapia ou em combinação com TIS) em comparação com 2,7% dos pacientes que receberam placebo (ou mais TIS).

Alterações laboratoriais: hematológica, bioquímica clínica e outros dados quantitativos

Neutrófilos

No período de tratamento duplo-cego, observou-se diminuição de neutrófilos em 31,7% dos pacientes tratados com **Enspryng**[®] (monoterapia ou em combinação com TIS) em comparação com 21,6% dos pacientes que receberam placebo (ou placebo mais TIS). A maioria das reduções de neutrófilos foi transitória ou intermitente.

Dos pacientes no grupo **Enspryng**[®], 9,6% apresentaram neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ (grau 3 ou grau 4), em comparação com 5,4% no grupo placebo ou placebo mais TIS, o que não foi associado temporalmente a quaisquer infecções graves.

Plaquetas

No período de tratamento duplo-cego, ocorreram reduções na contagem de plaquetas em 24,0% dos pacientes com **Enspryng**[®] (monoterapia ou em combinação com TIS) em comparação com 9,5% dos pacientes que receberam placebo ou placebo mais TIS. A diminuição da contagem de plaquetas não foi associada a eventos hemorrágicos.

A maioria das reduções de plaquetas foi transitória e não inferior a $75 \times 10^9/L$. Nenhum dos pacientes apresentou uma diminuição na contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ (grau 3).

Enzimas hepáticas

No período de tratamento duplo-cego, elevações de ALT ou AST ocorreram em 27,9% e 18,3% dos pacientes tratados com **Enspryng**[®] (monoterapia ou em combinação com TIS), respectivamente, em comparação com 12,2% e 13,5% dos pacientes que receberam placebo ou placebo mais TIS. A maioria das elevações estava abaixo de 3 x LSN, foi transitória e resolvida sem interrupção de **Enspryng**[®].

Elevações de ALT ou AST $> 3 \times$ LSN ocorreram em 2,9% e 1,9% dos pacientes tratados com **Enspryng**[®] (monoterapia ou em combinação com TIS), respectivamente, as quais não estavam associadas a aumentos na bilirrubina total. Elevações de ALT acima de 5 x LSN foram observadas 4 semanas após o início da terapia em um paciente que recebeu **Enspryng**[®] em combinação com TIS, com normalização após a descontinuação de **Enspryng**[®] (vide itens “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”).

Parâmetros lipídicos

No período de tratamento duplo-cego, 10,6% dos pacientes que receberam **Enspryng**[®] (monoterapia ou em combinação com TIS) apresentaram elevações no colesterol total acima de 7,75 mmol/L, em comparação com 1,4% dos pacientes que receberam placebo ou placebo mais TIS; 20,2% dos pacientes que receberam **Enspryng**[®] apresentaram elevações de triglicérides acima de 3,42 mmol/L, em comparação com 10,8% dos pacientes que receberam placebo. As elevações nos parâmetros lipídicos não exigiram interrupção da dose.

Fibrinogênio

A redução do fibrinogênio é um efeito conhecido de **Enspryng**[®] relacionado ao seu mecanismo de ação. No período de tratamento duplo-cego dos estudos clínicos, 71,2% dos pacientes tratados com **Enspryng**[®] e 20,3% dos pacientes que receberam placebo tiveram redução dos níveis basais de fibrinogênio. Não houveram eventos hemorrágicos entre os pacientes com níveis reduzidos de fibrinogênio.

Fatores de complemento

Diminuições em C3, C4 e CH50 são efeitos conhecidos de **Enspryng**[®] relacionados ao seu mecanismo de ação. No período de tratamento duplo-cego dos estudos clínicos, reduções em C3, C4 e CH50 ocorreram em 66,7%, 56,9% e 89,6% dos pacientes tratados com de **Enspryng**[®], respectivamente, em comparação com 18,2%, 4,1% e 44,4% dos pacientes recebendo placebo.

População pediátrica

A segurança de **Enspryng**[®] foi estudada em um número limitado de pacientes pediátricos ≥ 12 anos de idade. Os resultados de segurança foram consistentes com os de adultos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Uma dose única de até 240 mg de **Enspryng**[®] foi administrada por via subcutânea a voluntários adultos saudáveis em um estudo de fase I e nenhum evento adverso sério ou grave foi observado no estudo.

No caso de superdose, o paciente deve ser rigorosamente supervisionado, tratado de forma sintomática e medidas de suporte instituídas conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro :1.0100.0671

Produzido por: Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão
Importado e registrado por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

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



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

V.005B_Prof



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
30/11/2023	1352625/23-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/12/2019	3333942/19-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	21/12/2020	NA	VP/VPS	120 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML
21/12/2023	1459779/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário Eletrônico	21/12/2023	1459779/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário Eletrônico	21/12/2023	VPS: Reações Adversas	VPS	120 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML
04/06/2025	0756843/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2025	0756843/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2025	Bula do paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais Bula do profissional: - Advertências e Precauções - Dizeres legais	VP / VPS	120 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML
11/08/2025	1025974/25-5	10456 –	01/07/2024	0891152/24-5	11973 -	21/07/2025		VPS	120 MG SOL INJ SC

		PRODUTO BIOLÓGICO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança		Bula do profissional: - Resultados de Eficácia		CT 1 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML
27/01/2026	0083469/26-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2026	0083469/26-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2026	Bula do profissional: - Resultados de Eficácia	VPS	120 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML
Não disponível	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/07/2025	0887932/25-0	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	06/04/2026	Bula do profissional: - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	120 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML

* VP = Bulas para o Paciente; VPS = Bulas para o Profissional de Saúde