

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de tocilizumab*.

Cada frasco para injetáveis contém 80 mg de tocilizumab* em 4 ml (20 mg/ml).

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de tocilizumab* em 10 ml (20 mg/ml).

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de tocilizumab* em 20 ml (20 mg/ml).

*anticorpo monoclonal IgG1 humanizado inibidor do recetor da interleucina-6 (IL-6) humana, produzido em células de ovário de hamster Chinês (OHC) através de tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido:

Polissorbato

Cada frasco para injetáveis de 80 mg contém 2,0 mg de polissorbato.

Cada frasco para injetáveis de 200 mg contém 5,0 mg de polissorbato.

Cada frasco para injetáveis de 400 mg contém 10,0 mg de polissorbato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Avtozma, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no:

- tratamento da artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em doentes adultos não tratados previamente com MTX.
- tratamento da AR ativa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Nestes doentes, Avtozma pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Avtozma demonstrou reduzir a taxa de progressão de lesão articular, avaliada por radiografia convencional, e melhorar a função física, quando administrado em associação com metotrexato.

Avtozma é indicado no tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos que se encontrem a receber corticosteroides sistémicos e que necessitem de oxigénio suplementar ou ventilação mecânica.

Avtozma é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com AINEs e corticosteroides sistémicos. Avtozma pode ser administrado em monoterapia (em caso de intolerância a MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado) ou em associação a MTX.

Avtozma, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com MTX. Avtozma pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado.

Avtozma é indicado no tratamento da síndrome de libertação de citocinas (SLC) grave ou potencialmente fatal induzida por células T modificadas com recetor antigénio quimérico (*chimeric antigen receptor*, CAR) em doentes adultos e pediátricos com 2 ou mais anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da AR, COVID-19, AIJs, AIJp ou SLC.

Para sacos de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), devem ser utilizados sacos de perfusão isentos de di(2-etil-hexil)ftalato (isentos de DEHP).

Deve ser dado um Cartão de Alerta do Doente a todos os doentes tratados com Avtozma.

Posologia

Doentes com AR

A posologia recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez de quatro em quatro semanas.

Não se recomendam doses superiores a 800 mg por perfusão em indivíduos com um peso corporal superior a 100 kg (ver secção 5.2).

Doses acima de 1,2 g não foram avaliadas em estudos clínicos (ver secção 5.1).

Ajustes de dose devido a alterações laboratoriais (ver secção 4.4).

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x o Limite Superior do Normal (LSN)	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, reduzir a dose de Avtozma para 4 mg/kg ou interromper Avtozma até normalização de alanina aminotransferase (ALT) ou de aspartato aminotransferase (AST) Recomeçar com 4 mg/kg ou 8 mg/kg, como clinicamente apropriado

> 3 a 5 x LSN (confirmado por repetição do teste, ver secção 4.4).	Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN Para aumentos persistentes > 3 x LSN, descontinuar Avtozma
> 5 x LSN	Descontinuar Avtozma

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Em doentes não tratados previamente com tocilizumab, não se recomenda o início do tratamento em doentes com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que $2 \times 10^9/l$.

Valor Laboratorial (células x $10^9/l$)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma Quando a CAN aumentar para > $1 \times 10^9/l$, recomendar Avtozma com 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, como clinicamente apropriado
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x $10^3/\mu l$)	Ação
50 a 100	Interromper a administração de Avtozma Quando a contagem das plaquetas for > $100 \times 10^3/\mu l$, recomendar Avtozma com 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, como clinicamente apropriado
< 50	Descontinuar Avtozma

Doentes com COVID-19

A posologia recomendada para o tratamento da COVID-19 é de uma perfusão intravenosa única de 60 minutos de 8 mg/kg em doentes que se encontrem a receber corticosteroides sistémicos e que necessitem de oxigénio suplementar ou ventilação mecânica, ver secção 5.1. Se os sinais ou sintomas clínicos se agravarem ou não melhorarem após a primeira dose, pode administrar-se uma perfusão adicional de Avtozma de 8 mg/kg. O intervalo entre as duas perfusões deve ser de, pelo menos, 8 horas.

Não se recomendam doses superiores a 800 mg por perfusão em indivíduos com um peso corporal superior a 100 kg (ver secção 5.2).

Não se recomenda a administração de Avtozma em doentes com COVID-19 que tenham qualquer uma das seguintes alterações laboratoriais:

<u>Tipo de teste laboratorial</u>	<u>Valor laboratorial</u>	<u>Ação</u>
Enzimas hepáticas	$\geq 10 \times \text{LSN}$	Não se recomenda a administração de Avtozma
Contagem absoluta de neutrófilos	$< 1 \times 10^9/l$	
Contagem de plaquetas	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Síndrome de Libertação de Citocinas (SLC) (adultos e crianças)

A posologia recomendada para o tratamento de SLC é de 8 mg/kg em doentes com peso igual ou superior a 30 kg ou 12 mg/kg em doentes com peso inferior a 30 kg, administrados por perfusão intravenosa durante 60 minutos. Avtozma pode ser administrado sozinho ou em associação com corticosteroides.

Se não houver melhoria clínica dos sinais e sintomas de SLC após a primeira dose, podem ser administradas até 3 doses adicionais de Avtozma. O intervalo entre doses consecutivas deve ser pelo menos de 8 horas. Doses que excedam 800 mg por perfusão não são recomendadas em doentes com SLC.

Doentes com SLC grave ou potencialmente fatal têm frequentemente citopenias ou ALT ou AST elevadas devido à doença subjacente, antecedendo quimioterapia linfodepletora ou SLC.

Populações especiais

Doentes pediátricos

Doentes com AIJs

A posologia recomendada em doentes com idade superior a dois anos é de 8 mg/kg a cada 2 semanas em doentes com peso igual ou superior a 30 kg ou 12 mg/kg uma vez a cada 2 semanas em doentes com peso inferior a 30 kg. A dose deve ser calculada a cada administração com base no peso corporal do doente. Uma alteração da dose só deve ser baseada numa alteração consistente do peso corporal do doente ao longo do tempo.

A eficácia e segurança de Avtozma intravenoso em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Nos doentes com AIJs, é recomendada a interrupção da administração de tocilizumab devido a alterações laboratoriais conforme descrito nas tabelas seguintes. Se apropriado, a dose de MTX e/ou outras terapêuticas concomitantes deve ser modificada ou a administração interrompida e a administração de tocilizumab interrompida até a situação clínica ser avaliada. Uma vez que existem muitas condições de comorbilidade que podem afetar os valores laboratoriais na AIJs, a decisão de descontinuar o tocilizumab devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de Avtozma até normalização de ALT/AST
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN
> 5 x LSN	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJs devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ⁹ /l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Avtozma
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJs devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ³ /μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar Avtozma
< 50	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJs devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

Os dados clínicos são insuficientes para avaliar o impacto de uma redução de dose de tocilizumab em doentes com AIJs que apresentaram alterações laboratoriais.

Os dados disponíveis sugerem que a melhoria clínica é observada no prazo de 6 semanas após o início do tratamento com tocilizumab. A continuação da terapêutica num doente que não apresente melhoria neste período deve ser cuidadosamente reconsiderada.

Doentes com AIJp

A posologia recomendada em doentes com idade superior a 2 anos é de 8 mg/kg uma vez a cada 4 semanas em doentes com peso igual ou superior a 30 kg ou 10 mg/kg uma vez a cada 4 semanas em doentes com peso inferior a 30 kg. A dose deve ser calculada a cada administração com base no peso corporal do doente. Uma alteração da dose só deve ser baseada numa alteração consistente do peso corporal do doente ao longo do tempo.

A eficácia e segurança de Avtozma intravenoso em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Nos doentes com AIJp, é recomendada a interrupção da administração de tocilizumab devido a alterações laboratoriais, conforme descrito nas tabelas seguintes. Se apropriado, a dose de MTX e/ou outras terapêuticas concomitantes deve ser modificada ou a administração interrompida e a administração de tocilizumab interrompida até a situação clínica ser avaliada. Uma vez que existem muitas condições de comorbilidade que podem afetar os valores laboratoriais na AIJp, a decisão de descontinuar o tocilizumab devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de Avtozma até normalização de ALT/AST
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN
> 5 x LSN	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ⁹ /l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Avtozma
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ³ /μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar Avtozma
< 50	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

A redução de dose de tocilizumab devido a alterações laboratoriais não foi estudada em doentes com AIJp.

Os dados disponíveis sugerem que a melhoria clínica é observada no prazo de 12 semanas após o início do tratamento com tocilizumab. A continuação da terapêutica num doente que não apresente melhoria neste período deve ser cuidadosamente reconsiderada.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos com > 65 anos de idade.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro. Avtozma não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado a grave (ver secção 5.2). Nestes doentes a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso hepático

Avtozma não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Assim, não podem ser feitas recomendações de dose.

Modo de administração

Após diluição, Avtozma deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 1 hora nos doentes com AR, AIJs, AIJp, SLC e COVID-19.

Doentes com AR, AIJs, AIJp, SLC e COVID-19 ≥ 30 kg

Avtozma deve ser diluído para um volume final de 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), estéril e apirrogénica, utilizando técnica asséptica.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Doentes com AIJs, AIJp e SLC < 30 kg

Avtozma deve ser diluído para um volume final de 50 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), estéril e apirrogénica, utilizando técnica asséptica.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação associada à perfusão, reduzir a velocidade da perfusão ou interromper a mesma e administrar de imediato medicação/cuidados de suporte adequados, ver secção 4.4.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas graves, à exceção de COVID-19 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Doentes com AR, AIJp e AIJs

Infeções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumab (ver secção 4.8, efeitos indesejáveis). O tratamento com Avtozma não pode ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração de tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de Avtozma em doentes com história de infeções recorrentes ou crónicas, ou com condições subjacentes (por exemplo, diverticulite, diabetes e doença pulmonar intersticial) que possam predispor os doentes para infeções.

Para a deteção atempada de infeções graves, recomenda-se vigilância dos doentes tratados com terapêuticas biológicas, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados, associados à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de tocilizumab na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto à presença de uma potencial infeção. Para assegurar uma rápida avaliação e tratamento apropriado, os

doentes (incluindo as crianças mais novas com AIJs ou AIJp que podem ter uma maior dificuldade em comunicar os seus sintomas) e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp, devem ser instruídos a contactar imediatamente o seu médico quando surgirem quaisquer sintomas sugestivos de infeção.

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, os doentes com AR, AIJs e AIJp devem ser avaliados quanto à presença de infeção de tuberculose (TB) latente antes do início da terapêutica com Avtozma. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica anti-micobacteriana padrão antes de iniciar Avtozma. Relembra-se os prescritores do risco de resultados falsos negativos nas provas tuberculínicas cutâneas e nos testes sanguíneos por Interferão-Gama, especialmente em doentes gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (ex. tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Avtozma.

Reativação viral

Foi notificada reativação viral (ex. vírus da hepatite B) com terapêuticas biológicas para a AR. Em estudos clínicos com tocilizumab, os doentes com teste positivo para hepatite foram excluídos.

Complicações de diverticulite

Foram notificados pouco frequentemente casos de perfuração diverticular com tocilizumab, como complicações de diverticulite, em doentes com AR (ver secção 4.8). Avtozma deve ser utilizado com precaução em doentes com história prévia de ulceração intestinal ou diverticulite. Os doentes que apresentem sintomas potencialmente indicativos de diverticulite complicada, tais como dor abdominal, hemorragia e/ou alteração inexplicável dos hábitos intestinais acompanhada de febre, devem ser prontamente avaliados para identificação precoce de diverticulite que poderá estar associada a perfuração gastrointestinal.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade associadas à perfusão de tocilizumab (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante perfusões anteriores, mesmo tendo recebido pré-medicação com esteroides e anti-histamínicos. Deve estar disponível tratamento apropriado para utilização imediata em caso de reação anafilática durante o tratamento com Avtozma. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade/reação grave associada à perfusão, a administração de Avtozma deve ser interrompida imediatamente e Avtozma deve ser permanentemente descontinuado.

Doença hepática ativa e compromisso hepático

O tratamento com tocilizumab, particularmente quando administrado concomitantemente com MTX, pode estar associado ao aumento das transaminases hepáticas, pelo que deve ter-se precaução ao considerar o tratamento de doentes com doença hepática ativa ou compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.8).

Hepatotoxicidade

Foram frequentemente notificados aumentos ligeiros a moderados, transitórios ou intermitentes das transaminases hepáticas com o tratamento com tocilizumab (ver secção 4.8). Quando foram utilizados fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) em associação com tocilizumab, estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

Foram observadas com tocilizumab lesões hepáticas graves induzidas por fármacos, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia (ver secção 4.8). As lesões hepáticas graves ocorreram entre 2 semanas a mais de 5 anos após o início de tocilizumab. Foram notificados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante hepático. Os doentes devem ser aconselhados a procurar imediatamente ajuda médica caso tenham sinais e sintomas de lesão hepática.

Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com Avtozma em doentes com aumento de ALT ou AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. O tratamento não é recomendado em doentes com AR, AIJp e AIJs com ALT ou AST basal $> 5 \times \text{LSN}$.

Nos doentes com AR, AIJs e AIJp deve monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. Para as alterações recomendadas, incluindo a descontinuação de Avtozma, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3-5 \times \text{LSN}$, confirmadas por testes repetidos, o tratamento com Avtozma deve ser interrompido.

Anomalias hematológicas

Após o tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em associação com MTX ocorreu diminuição da contagem de neutrófilos e plaquetas (ver secção 4.8). Pode existir um risco aumentado de neutropenia em doentes tratados previamente com um fármaco antagonista do TNF.

Em doentes não tratados previamente com tocilizumab, não se recomenda o início do tratamento se os doentes tiverem uma contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) menor que $2 \times 10^9/\text{l}$. Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com tocilizumab em doentes com uma baixa contagem de plaquetas (i.e. contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Não se recomenda a continuação do tratamento em doentes com AR, AIJs e AIJp que apresentem uma CAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ou uma contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

A neutropenia grave pode estar associada a um risco aumentado de infeções graves, embora até à data não tenha existido, em ensaios clínicos com tocilizumab, uma associação clara entre a diminuição dos neutrófilos e a ocorrência de infeções graves.

Nos doentes com AR devem monitorizar-se os neutrófilos e as plaquetas 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e a partir daí de acordo com a prática clínica habitual. Para as alterações de dose recomendadas com base na CAN e na contagem de plaquetas, ver secção 4.2.

Nos doentes com AIJs e AIJp devem monitorizar-se os neutrófilos e as plaquetas no momento da segunda perfusão e após esta de acordo com a boa prática clínica, ver secção 4.2.

Parâmetros lipídicos

Em doentes tratados com tocilizumab observaram-se aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicéridos (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes não houve aumento dos índices aterogénicos e os aumentos do colesterol total responderam a tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

Nos doentes com AIJs, AIJp e com AR a avaliação dos parâmetros lipídicos deve ser realizada 4 a 8 semanas após o início da terapêutica com tocilizumab. Os doentes devem ser tratados de acordo com recomendações clínicas locais para gestão da dislipidemia.

Compromisso neurológico

Os médicos devem estar alerta para sintomas potencialmente indicativos de aparecimento de novas alterações desmielinizantes centrais. O potencial para desmielinização central com tocilizumab é atualmente desconhecido.

Neoplasia maligna

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

Imunização

A vacinação com agentes vivos ou vivos atenuados não pode ser feita em simultâneo com o tratamento com tocilizumab, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo aleatorizado em regime aberto, os doentes adultos com AR tratados com tocilizumab e MTX foram capazes de desenvolver

uma resposta eficaz a ambas as vacinas pneumocócica polissacárida 23-valente e toxoide do tétano, que foi comparável à resposta observada em doentes a fazer apenas MTX. Recomenda-se que a vacinação seja atualizada de acordo com as atuais recomendações de vacinação em todos os doentes, em particular nos doentes com AIJs e AIJp, antes do início da terapêutica com Avtozma. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapêutica com Avtozma deve estar de acordo com as atuais recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Risco cardiovascular

Os doentes com AR têm um aumento do risco de afeções cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (por exemplo, hipertensão, dislipidemia) geridos de acordo com as recomendações baseadas no padrão normal de cuidados.

Associação com antagonistas do TNF

Não existe experiência com o tratamento com Avtozma associado a fármacos antagonistas do TNF ou outras terapêuticas biológicas para doentes com AR, AIJs ou AIJp. Não é recomendada a utilização de Avtozma com outros agentes biológicos.

Doentes com COVID-19

- A eficácia de Avtozma não foi estabelecida no tratamento de doentes com COVID-19 que não tenham valores aumentados de proteína C reativa, ver secção 5.1.
- Avtozma não deve ser administrado a doentes com COVID-19 que não se encontrem a receber corticosteroides sistémicos pois um aumento na mortalidade não pode ser excluído neste subgrupo, ver secção 5.1.

Infeções

Em doentes com COVID-19, Avtozma não deve ser administrado se os doentes tiverem outra infeção ativa grave concomitante. Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de Avtozma em doentes com história de infeções recorrentes ou crónicas, ou com condições subjacentes (por exemplo, diverticulite, diabetes e doença pulmonar intersticial) que possam predispor os doentes para infeções.

Hepatotoxicidade

Os doentes hospitalizados com COVID-19 podem ter níveis aumentados de ALT ou AST. A ocorrência de falência multiorgânica com envolvimento do fígado é uma complicação reconhecida da COVID-19 grave. A decisão de administrar tocilizumab deve ter em conta a relação entre o potencial benefício de tratar a COVID-19 e os possíveis riscos do tratamento agudo com tocilizumab. A administração de tratamento com Avtozma não é recomendada em doentes com COVID-19 com aumentos da ALT ou AST acima de 10 x LSN. Nos doentes com COVID-19, deve monitorizar-se a ALT/AST de acordo com as práticas clínicas habituais atuais.

Anomalias hematológicas

Não se recomenda a administração do tratamento em doentes com COVID-19 que apresentem uma CAN < 1 x 10⁹/l ou uma contagem de plaquetas < 50 x 10³/μl. Deve monitorizar-se as contagens de neutrófilos e de plaquetas de acordo com as práticas clínicas habituais atuais, ver secção 4.2.

População pediátrica

Doentes com AIJs

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é um distúrbio grave, que coloca a vida em risco, que se pode desenvolver em doentes com AIJs. O tocilizumab não foi estudado em ensaios clínicos em doentes durante um episódio de SAM ativa.

Excipientes com efeito conhecido

Polissorbato

Cada frasco para injetáveis de 80 mg contém 2,0 mg de polissorbato.

Cada frasco para injetáveis de 200 mg contém 5,0 mg de polissorbato.

Cada frasco para injetáveis de 400 mg contém 10,0 mg de polissorbato.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Os doentes com alergia aos polissorbatos não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

A administração concomitante de uma dose única de 10 mg/kg de tocilizumab com 10-25 mg MTX, uma vez por semana, não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao MTX.

A análise farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito de MTX, de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou de corticosteroides na depuração de tocilizumab.

A expressão de enzimas hepáticas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como a IL-6, que estimulam a inflamação crónica. Assim, a expressão do CYP450 pode ser invertida quando se introduz uma potente terapêutica inibidora das citocinas, tal como o tocilizumab.

Estudos *in vitro* de cultura de hepatócitos humanos demonstraram que a IL-6 causou uma redução da expressão enzimática do CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. O tratamento com tocilizumab normaliza a expressão destas enzimas.

Num estudo em doentes com AR, uma semana após uma dose única de tocilizumab, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) foram reduzidos em 57%, para um nível semelhante ou ligeiramente superior ao observado em indivíduos saudáveis.

Ao iniciar ou interromper tratamento com tocilizumab, os doentes que tomam medicamentos ajustados individualmente e metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo, metilprednisolona, dexametasona (com a possibilidade de síndrome de privação de glucocorticoides orais), atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenprocoumon, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepinas) devem ser monitorizados, pois pode haver necessidade de aumento de doses para manter o efeito terapêutico. Dada a longa semivida ($t_{1/2}$) de eliminação, o efeito de tocilizumab na atividade enzimática do CYP450 pode persistir durante várias semanas após a interrupção da terapêutica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados de utilização de tocilizumab em mulheres grávidas. Um estudo com alta dose em animais demonstrou um aumento do risco de aborto espontâneo / morte embrionária-fetal (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

Avtozma não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário.

Amamentação

Não se sabe se tocilizumab é excretado no leite materno humano. A excreção de tocilizumab no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapêutica com Avtozma deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Avtozma para a mulher.

Fertilidade

Os dados não-clínicos disponíveis não sugerem um efeito na fertilidade durante o tratamento com tocilizumab.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tocilizumab tem influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8, tonturas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas (ocorrendo em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com tocilizumab em monoterapia ou em associação com DMARDs para a AR, AIJs, AIJp e SLC) foram infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, cefaleia, hipertensão e aumento de ALT.

As RAMs mais graves foram infeções graves, complicações de diverticulite e reações de hipersensibilidade.

As RAMs mais frequentemente notificadas (ocorrendo em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com tocilizumab para a COVID-19) foram aumento das transaminases hepáticas, obstipação e infeção das vias urinárias.

As RAMs de ensaios clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com tocilizumab com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais estão listadas na Tabela 1 e na Tabela 2 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($> 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) ou muito raros ($< 1/10\ 000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doentes com AR

O perfil de segurança de tocilizumab foi estudado em 4 estudos controlados por placebo (estudos II, III, IV e V), 1 estudo controlado por MTX (estudo I) e os seus períodos de extensão (ver secção 5.1).

O período em dupla ocultação controlado foi de 6 meses para quatro estudos (estudos I, III, IV e V) e de até 2 anos num estudo (estudo II). Nos estudos controlados em dupla ocultação, 774 doentes receberam tocilizumab 4 mg/kg em associação com MTX, 1870 doentes receberam tocilizumab 8 mg/kg em associação com MTX ou outros DMARDs e 288 doentes receberam tocilizumab 8 mg/kg em monoterapia.

A população com exposição a longo prazo inclui todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tocilizumab, quer no período em dupla ocultação controlado, quer na fase aberta de extensão dos estudos. Dos 4009 doentes nesta população, 3577 receberam tratamento durante pelo menos 6 meses, 3296 durante pelo menos um ano, 2806 receberam tratamento durante pelo menos 2 anos e 1222 durante 3 anos.

Tabela 1. Lista das RAMs ocorridas em doentes com AR a receber tocilizumab em monoterapia ou em associação com MTX ou outros DMARDs no período em dupla ocultação controlado ou durante a experiência pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Celulite, Pneumonia, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulite	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (fatal) ^{1,2,3}
Doenças endócrinas			Hipotireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, Tonturas		
Afeções oculares		Conjuntivite		
Vasculopatias		Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dispneia		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite	Estomatite, Úlcera gástrica	
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por fármacos, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Doenças renais e urinárias			Nefrolitíase	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema periférico, Reações de hipersensibilidade		
Exames complementares de diagnóstico		Elevação das transaminases hepáticas, Aumento de peso, Bilirrubina total aumentada*		

* Inclui aumentos observados durante a monitorização laboratorial de rotina (ver texto abaixo)

1 Ver secção 4.3

2 Ver secção 4.4

3 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em ensaios clínicos controlados. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95% calculado com base no número total de doentes expostos a TCZ em ensaios clínicos.

Infeções

Nos estudos de 6 meses controlados, a taxa de todas as infeções notificadas com tocilizumab 8 mg/kg mais tratamento com DMARD foi de 127 acontecimentos por 100 doentes-ano, comparativamente a 112 acontecimentos por 100 doentes-ano no grupo com placebo mais DMARD. Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de infeções com tocilizumab foi de 108 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano.

Nos estudos clínicos de 6 meses controlados, a taxa de infecções graves com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs foi de 5,3 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano, comparativamente a 3,9 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano no grupo com placebo mais DMARD. No estudo em monoterapia, a taxa de infecções graves foi de 3,6 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo tocilizumab e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de infecções graves (bacterianas, virais e fúngicas) foi de 4,7 acontecimentos por 100 doentes-ano. As infecções graves notificadas, algumas com desenlace fatal, incluíram tuberculose ativa, que pode apresentar-se como doença intrapulmonar ou extrapulmonar, infecções pulmonares invasivas, incluindo candidíase, aspergilose, coccidioidomicose e infecção por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sépsis e artrite bacteriana. Foram notificados casos de infecções oportunistas.

Doença Pulmonar Intersticial

Uma função pulmonar comprometida pode aumentar o risco de ocorrência de infecções.

Foram notificados, pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais resultaram em morte.

Perfuração Gastrointestinal

Durante os 6 meses de ensaios clínicos controlados, a taxa global de perfuração gastrointestinal com terapêutica com tocilizumab foi de 0,26 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de perfuração gastrointestinal foi de 0,28 acontecimentos por 100 doentes-ano. Os casos de perfuração gastrointestinal com tocilizumab foram primariamente notificados como complicações de diverticulite, incluindo peritonite purulenta generalizada, perfuração gastrointestinal inferior, fístula e abscesso.

Reações associadas à perfusão

Nos ensaios de 6 meses controlados foram notificados acontecimentos adversos associados à perfusão (acontecimentos selecionados ocorridos durante ou no período de 24 horas após a perfusão) por 6,9% dos doentes no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD e por 5,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARD. Os acontecimentos notificados durante a perfusão foram principalmente episódios de hipertensão; os acontecimentos notificados no período de 24 horas após o final da perfusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção cutânea, urticária). Estes acontecimentos não foram limitadores do tratamento.

A taxa de reações anafiláticas (ocorrendo num total de 8/4.009 doentes, 0,2%) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, comparativamente à dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas ao tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento foram notificadas num total de 56 dos 4.009 doentes (1,4%) tratados com tocilizumab durante os estudos clínicos controlados e abertos. Estas reações foram geralmente observadas durante a segunda à quinta perfusão de tocilizumab (ver secção 4.4). Foi notificada anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumab após a autorização de introdução no mercado (ver secção 4.4).

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição da contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 3,4% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a < 0,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARDs. Aproximadamente metade dos doentes que desenvolveram uma $CAN < 1 \times 10^9/l$ fizeram-no nas 8 semanas após o início da terapêutica. Em 0,3% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs foram notificados decréscimos para valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$. Foram notificadas infecções com neutropenia.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem dos neutrófilos permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Plaquetas

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição da contagem de plaquetas para valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ em 1,7% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a < 1% no grupo placebo mais DMARDs. Estes decréscimos ocorreram sem acontecimentos hemorrágicos associados.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem das plaquetas permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Muito raramente ocorreram notificações de pancitopenia em contexto de pós-comercialização.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante os ensaios de 6 meses controlados, foram observados aumentos transitórios de ALT/AST > 3 x LSN em 2,1% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, comparativamente a 4,9% em doentes tratados com MTX, e 6,5% em doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a 1,5% em doentes no grupo placebo com DMARDs.

A adição de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) à monoterapia com tocilizumab resultou numa maior frequência destes aumentos. Foram observados aumentos de ALT/AST > 5 x LSN em 0,7% dos doentes com tocilizumab em monoterapia e em 1,4% dos doentes com tocilizumab mais DMARD, a maioria dos quais descontinuaram permanentemente o tratamento com tocilizumab. Durante o período controlado em dupla ocultação, a incidência de bilirrubina indireta acima do limite superior normal, recolhida como um parâmetro laboratorial de rotina, foi de 6,2% em doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg + DMARD. Um total de 5,8% dos doentes apresentou um aumento da bilirrubina indireta > 1 a 2 x o LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x o LSN.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência do aumento de ALT/AST permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Parâmetros lipídicos

Durante os ensaios de 6 meses controlados, foram frequentemente notificados aumentos dos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL e/ou colesterol HDL. Com monitorização laboratorial de rotina, verificou-se que, em aproximadamente 24% dos doentes a receber tocilizumab em ensaios clínicos, houve um aumento sustentado do colesterol total para $\geq 6,2$ mmol/l, com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1$ mmol/l. Os aumentos nos parâmetros lipídicos responderam ao tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência dos aumentos dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios de 6 meses controlados.

Neoplasia maligna

Os dados clínicos são insuficientes para avaliar a potencial incidência de neoplasia maligna após exposição a tocilizumab. Encontram-se a decorrer avaliações de segurança a longo prazo.

Reações na pele

Após a comercialização, ocorreram notificações raras de Síndrome de Stevens-Johnson.

Doentes com COVID-19

A avaliação de segurança de tocilizumab na COVID-19 baseou-se em 3 ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (estudos ML42528, WA42380 e WA42511). Um total de 974 doentes foram expostos a tocilizumab nestes estudos. A recolha de dados de segurança do estudo RECOVERY foi limitada e não é aqui apresentada.

As seguintes reações adversas, apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA na Tabela 2, foram confirmadas a partir de acontecimentos que ocorreram em, pelo menos, 3% dos doentes tratados com tocilizumab e com maior frequência do que em doentes a receber placebo na população avaliável quanto à segurança agrupada dos estudos clínicos ML42528, WA42380 e WA42511.

Tabela 2. Lista de reações adversas¹ identificadas na população avaliável quanto à segurança agrupada dos estudos clínicos com tocilizumab em doentes com COVID-19²

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Infeção das vias urinárias
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipocaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, Insónia
Vasculopatias		Hipertensão
Doenças gastrointestinais		Obstipação, Diarreia, Náusea
Afeções hepatobiliares		Elevação das transaminases hepáticas

¹ Os doentes são contabilizados uma vez por cada categoria, independentemente do número de reações

² Inclui reações confirmadas notificadas nos estudos WA42511, WA42380 e ML42528

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Infeções

Na população avaliável quanto à segurança agrupada dos estudos ML42528, WA42380 e WA42511, as taxas de acontecimentos de infeção/infeção grave encontravam-se equilibradas entre os doentes com COVID-19 a receber tocilizumab (30,3%/18,6%, n=974) *versus* placebo (32,1%/22,8%, n=483).

O perfil de segurança observado no grupo de tratamento com corticosteroides sistémicos na linha de base foi consistente com o perfil de segurança de tocilizumab da população global apresentado na Tabela 2. Neste subgrupo, ocorreram infeções e infeções graves em 27,8% e 18,1% dos doentes tratados com tocilizumab IV e em 30,5% e 22,9% dos doentes tratados com placebo, respetivamente.

Alterações laboratoriais

A incidência de alterações laboratoriais foi geralmente semelhante nos doentes com COVID-19 que receberam uma ou duas doses de tocilizumab IV e naqueles que receberam placebo nos ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, com pequenas exceções. As diminuições nas plaquetas e nos neutrófilos e as elevações da ALT e da AST foram mais frequentes em doentes a receber tocilizumab IV *versus* placebo (ver secção 4.2 e 4.4).

Doentes com AIJs e AIJp

O perfil de segurança de tocilizumab na população pediátrica com AIJp e AIJs é sumariado abaixo. Em geral, o tipo de RAMs em doentes com AIJp e AIJs foi semelhante ao observado nos doentes com AR, ver secção 4.8.

RAMs em doentes com AIJp e AIJs tratados com tocilizumab são listadas na Tabela 3 e apresentadas por classes de sistema de órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 3. Lista das RAMs ocorridas nos ensaios clínicos em doentes com AIJp ou AIJs a receber tocilizumab em monoterapia ou em associação com MTX.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Termos Preferidos (TP)	Frequência		
Infecções e Infestações		Muito frequente	Frequente	Pouco frequente
	Infecções do trato respiratório superior	AIJp, AIJs		
	Nasofaringite	AIJp, AIJs		
Doenças do sistema nervoso				
	Cefaleia	AIJp	AIJs	
Doenças gastrointestinais				
	Náusea		AIJp	
	Diarreia		AIJp, AIJs	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Reações associadas à perfusão		AIJp ¹ , AIJs ²	
Exames complementares de diagnóstico				
	Elevação das transaminases hepáticas		AIJp	
	Diminuição na contagem de neutrófilos	AIJs	AIJp	
	Diminuição na contagem de plaquetas		AIJs	AIJp
	Aumento do colesterol		AIJs	AIJp

1. Os acontecimentos de reações associadas à perfusão em doentes com AIJp incluíram, mas não se limitaram a, cefaleia, náuseas e hipotensão
2. Os acontecimentos de reações associadas à perfusão em doentes com AIJs incluíram, mas não se limitaram a, erupção cutânea, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia

Doentes com AIJp

O perfil de segurança de tocilizumab intravenoso na AIJp foi estudado em 188 doentes dos 2 aos 17 anos de idade. O total de doentes expostos foi de 184,4 doentes-ano. A frequência de RAMs em doentes com AIJp pode ser consultada na Tabela 3. Os tipos de RAMs em doentes com AIJp foram semelhantes aos observados nos doentes com AR e AIJs, ver a secção 4.8. Quando comparados com a população adulta com AR foram mais frequentemente notificados na população com AIJp acontecimentos de nasofaringite, cefaleia, náusea e diminuição na contagem de neutrófilos. Acontecimentos de aumento de colesterol foram menos frequentemente notificados na população com AIJp do que na população adulta com AR.

Infecções

A taxa de infecções em toda a população exposta a tocilizumab foi de 163,7 por 100 doentes-ano. Os acontecimentos mais frequentemente observados foram nasofaringite e infecções do trato respiratório superior. A taxa de infecções graves foi numericamente superior em doentes com peso < 30 kg tratados com tocilizumab 10 mg/kg (12,2 por 100 doentes-ano) quando comparados com doentes com peso ≥ 30 kg, tratados com tocilizumab 8 mg/kg (4,0 por 100 doentes-ano). A incidência de infecções que

conduziram a interrupções da administração foi também numericamente superior em doentes com peso < 30 kg tratados com tocilizumab 10 mg/kg (21,4%) comparativamente a doentes com peso ≥ 30 kg, tratados com tocilizumab 8 mg/kg (7,6%).

Reações associadas à perfusão

Em doentes com AIJp, as reações associadas à perfusão são definidas como todos os acontecimentos ocorridos durante ou no período de 24 horas após uma perfusão. Na população total exposta ao tocilizumab, 11 doentes (5,9%) apresentaram reações associadas à perfusão durante a perfusão e 38 doentes (20,2%) apresentaram um acontecimento nas 24 horas após a perfusão. Os acontecimentos mais frequentemente observados durante a perfusão foram cefaleia, náusea e hipotensão e nas 24 horas após perfusão foram tontura e hipotensão. Em geral, as reações adversas medicamentosas observadas durante a perfusão ou nas 24 horas seguintes foram semelhantes, em natureza, às reações adversas observadas em doentes com AR e AIJs, ver secção 4.8.

Não foram notificadas reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento.

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina em toda a população exposta a tocilizumab ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ em 3,7% dos doentes.

Plaquetas

Durante a monitorização laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumab, ocorreu uma diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ em 1% dos doentes sem acontecimentos hemorrágicos associados.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumab, ocorreu uma elevação de ALT ou AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ em 3,7% e < 1% dos doentes, respetivamente.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no estudo WA19977 com tocilizumab intravenoso, 3,4% e 10,4% dos doentes, respetivamente, tiveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores $\geq 130 \text{ mg/dl}$ e do colesterol total para valores $\geq 200 \text{ mg/dl}$ a qualquer momento durante o tratamento do estudo.

Doentes com AIJs

O perfil de segurança de tocilizumab intravenoso na AIJs foi estudado em 112 doentes dos 2 aos 17 anos de idade. Nas 12 semanas de fase controlada com dupla ocultação, 75 doentes receberam tratamento com tocilizumab (8 mg/kg ou 12 mg/kg de acordo com o peso corporal). Após 12 semanas ou no momento da troca para tocilizumab, devido ao agravamento da doença, os doentes foram tratados no estudo de extensão aberto.

Em geral, o tipo de RAMs nos doentes com AIJs foi semelhante ao observado nos doentes com AR, ver secção 4.8. A frequência de RAMs em doentes com AIJs pode ser consultada na Tabela 3. Quando comparados com a população adulta com AR, os doentes com AIJs apresentaram uma maior frequência de nasofaringite, diminuição na contagem de neutrófilos, elevação das transaminases hepáticas e diarreia. Casos de elevação do colesterol foram notificados com menor frequência na população com AIJs do que na população adulta com AR.

Infeções

Na fase controlada do estudo de 12 semanas, a taxa de todas as infeções no grupo com tocilizumab intravenoso foi de 344,7 por 100 doentes-ano e de 287,0 por 100 doentes-ano no grupo placebo. No estudo de extensão aberto (Parte II), a taxa global de infeções permaneceu semelhante, a 306,6 por 100 doentes-ano.

Na fase controlada do estudo de 12 semanas, a taxa de infecções graves no grupo com tocilizumab intravenoso foi de 11,5 por 100 doentes-ano. No primeiro ano do estudo de extensão aberto, a taxa global de infecções graves permaneceu estável a 11,3 por 100 doentes-ano. As infecções graves notificadas foram semelhantes às observadas nos doentes com AR, com a adição de varicela e otite média.

Reações associadas à perfusão

Reações associadas à perfusão são definidas como todos os acontecimentos ocorridos durante ou no período de 24 horas após uma perfusão. Na fase controlada do estudo de 12 semanas, 4% dos doentes no grupo de tocilizumab apresentaram acontecimentos que ocorreram durante a perfusão. Um acontecimento (angioedema) foi considerado grave e que coloca a vida em risco e o tratamento em estudo foi descontinuado no doente.

Na fase controlada do estudo de 12 semanas, 16% dos doentes no grupo com tocilizumab e 5,4% dos doentes no grupo placebo apresentaram um acontecimento no período de 24 horas após a perfusão. No grupo com tocilizumab, os acontecimentos incluíram, mas não se limitaram a, erupção cutânea, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia. Um destes acontecimentos, a urticária, foi considerado grave.

Foram notificadas reações clinicamente significativas de hipersensibilidade associadas ao tocilizumab e requerendo a descontinuação do tratamento em 1 de 112 doentes (< 1%) tratados com tocilizumab durante a fase controlada e até ao regime aberto do ensaio clínico, inclusive.

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina nas 12 semanas de fase controlada, ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 7% dos doentes no grupo com tocilizumab e não houve diminuições no grupo placebo.

No estudo de extensão aberto, ocorreu diminuição da contagem dos neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 15% do grupo com tocilizumab.

Plaquetas

Durante a monitorização laboratorial de rotina nas 12 semanas de fase controlada, ocorreu uma diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ em 3% dos doentes no grupo placebo e 1% no grupo com tocilizumab.

No estudo de extensão aberto, ocorreu diminuição na contagem das plaquetas para menos de $100 \times 10^3/\mu l$ em 3% dos doentes no grupo com tocilizumab, sem acontecimentos hemorrágicos associados.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina nas 12 semanas de fase controlada, ocorreu um aumento de ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN em 5% e 3% dos doentes, respetivamente, no grupo com tocilizumab, e em 0% no grupo placebo.

No estudo de extensão aberto, ocorreu aumento de ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN em 12% e 4% dos doentes, respetivamente, no grupo com tocilizumab.

Imunoglobulina G

Os níveis de IgG diminuem durante o tratamento. Um decréscimo para o valor inferior do normal ocorreu em 15 doentes em alguma altura do estudo.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina nas 12 semanas de fase controlada (estudo WA18221), 13,4% e 33,3% dos doentes, respetivamente, tiveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl a qualquer momento durante o tratamento do estudo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), 13,2% e 27,7% dos doentes, respetivamente, tiveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl, a qualquer momento durante o tratamento do estudo.

Doentes com SLC

A segurança de tocilizumab na SLC foi avaliada numa análise retrospectiva de dados de ensaios clínicos, nos quais 51 doentes foram tratados com 8 mg/kg (12 mg/kg para doentes com menos de 30 kg) de tocilizumab intravenoso, com ou sem elevadas doses adicionais de corticosteroides para a SLC grave ou potencialmente fatal induzido por células T modificadas com CAR. Foi administrada a mediana de 1 dose de tocilizumab (variou de 1-4 doses).

Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos anti-tocilizumab durante o tratamento com tocilizumab. Pode observar-se correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre sobredosagem com tocilizumab são limitados. Foi notificado um caso de sobredosagem accidental, em que um doente com mieloma múltiplo recebeu uma dose única de 40 mg/kg. Não se observaram reações adversas.

Não se observaram reações adversas graves em voluntários saudáveis que receberam uma dose única até 28 mg/kg, embora se tenha observado neutropenia limitadora de dose.

População pediátrica

Não foi observado nenhum caso de sobredosagem na população pediátrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes imunossupressores, Inibidores da interleucina; Código ATC: L04AC07.

Avtozma é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

Tocilizumab liga-se especificamente aos recetores IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab demonstrou inibir a sinalização mediada por sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, monócitos e fibroblastos. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como ativação das células T, indução da secreção de imunoglobulinas, indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimulação da hematopoiese. A IL-6 tem sido implicada na patogénese de doenças, incluindo patologias inflamatórias, osteoporose e neoplasia.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos em doentes com AR tratados com tocilizumab observou-se um rápido decréscimo da PCR, da velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VSE), da seroproteína A amiloide (SAA) e do

fibrinogénio. De forma consistente com o efeito nos reagentes de fase aguda, o tratamento com tocilizumab foi associado à redução da contagem de plaquetas dentro do intervalo normal. Com tocilizumab observou-se um aumento dos níveis de hemoglobina através da diminuição dos efeitos da IL-6 na secreção hepática de hepcidina com o consequente aumento da disponibilidade de ferro. Em doentes tratados com tocilizumab, observou-se o decréscimo dos níveis da PCR para valores dentro dos intervalos normais logo à semana 2, tendo-se estes decréscimos mantido durante o tratamento.

A administração de doses de tocilizumab de 2 a 28 mg/kg a indivíduos saudáveis reduz a contagem absoluta dos neutrófilos para o seu mínimo 3 a 5 dias após a administração. Seguidamente, a recuperação dos neutrófilos para valores basais ocorreu de uma forma dependente da dose. Os doentes com artrite reumatoide demonstraram um padrão de contagens absolutas dos neutrófilos semelhante após a administração de tocilizumab (ver secção 4.8).

Em doentes com COVID-19 nos quais se administrou uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab por via intravenosa, observou-se o decréscimo dos níveis da PCR para valores dentro dos intervalos normais logo ao Dia 7.

Doentes com AR

Eficácia clínica e segurança

A eficácia de tocilizumab no alívio de sinais e sintomas da AR foi avaliada em cinco estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação. Foram incluídos nos estudos I-V doentes ≥ 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, de acordo com os critérios *do American College of Rheumatology* (ACR) e que na linha de base tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas.

No Estudo I, tocilizumab em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com outros DMARDs vs. placebo e outros DMARDs. O objetivo primário de cada um dos cinco estudos foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20 à semana 24.

O Estudo I avaliou 673 doentes que não tinham sido tratados com MTX nos seis meses prévios à aleatorização e que não tinham descontinuado tratamento prévio com MTX devido a efeitos tóxicos clinicamente importantes ou ausência de resposta. A maioria dos doentes (67%) não tinha tido exposição prévia a MTX. De quatro em quatro semanas foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab em monoterapia. O grupo comparador era MTX semanal (doses tituladas de 7,5 mg a um máximo de 20 mg por semana, durante um período de oito semanas).

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1.196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos co-primários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

O Estudo III avaliou 623 doentes com resposta clínica inadequada ao MTX. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

O Estudo IV avaliou 1.220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs em doses estáveis.

O Estudo V avaliou 499 doentes com resposta clínica inadequada ou intolerância a uma ou mais terapêuticas antagonistas do TNF. A terapêutica antagonista do TNF foi descontinuada antes da aleatorização. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

Resposta clínica

Em todos os estudos, aos 6 meses, os doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg apresentaram taxas de resposta ACR 20, 50, 70 superiores e estatisticamente significativas, comparativamente ao controlo (Tabela 4). No estudo I, a superioridade de tocilizumab 8 mg/kg foi demonstrada *versus* o comparador ativo MTX.

Independentemente da presença de fator reumatoide, idade, género, raça, número de tratamentos prévios ou estado da doença, o efeito do tratamento nos doentes foi semelhante. O início de ação foi rápido (logo à semana 2) e a magnitude da resposta continuou a melhorar com a duração do tratamento. Foram observadas respostas continuamente sustentadas durante mais de 3 anos nos estudos de extensão I-V, em regime aberto.

Nos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, notaram-se melhorias significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR, incluindo: contagem de articulações dolorosas e tumefactas; avaliação global dos doentes e do médico; índice de incapacidade; avaliação da dor e da PCR, comparativamente a doentes a receber placebo mais MTX ou outros DMARDs em todos os estudos.

Nos estudos I - V os doentes apresentavam uma pontuação média de atividade da doença inicial (*Disease Activity Score* (DAS28)) de 6,5–6,8. Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma redução significativa no DAS28 a partir da linha de base (melhoria média) de 3,1 - 3,4, comparativamente aos doentes no grupo controlo (1,3 - 2,1). A proporção de doentes que atingiu remissão clínica DAS28 (DAS28 < 2,6) à semana 24 foi significativamente maior nos doentes a receber tocilizumab (28 - 34%), comparativamente a 1 - 12% nos doentes do grupo controlo. No estudo II, 65% dos doentes atingiram um DAS28 < 2,6 à semana 104 comparativamente a 48% às 52 semanas e a 33% dos doentes à semana 24.

Numa análise coletiva dos estudos II, III e IV, a proporção de doentes no grupo tratado com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD vs. o grupo tratado com tocilizumab 4 mg/kg mais DMARD que atingiram uma resposta ACR 20, 50 e 70 foi significativamente superior (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%, respetivamente) ($p < 0,03$). De forma semelhante, a proporção de doentes que atingiu uma remissão DAS28 (DAS28 < 2,6) no grupo tratado com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD foi significativamente superior à dos doentes tratados com tocilizumab 4 mg/kg mais DMARD (31% vs. 16% respetivamente) ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Respostas ACR em estudos controlados com placebo/MTX/DMARDs (% de doentes)

	Estudo I AMBITION		Estudo II LITHE		Estudo III OPTION		Estudo IV TOWARD		Estudo V RADIATE	
Semana	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						

	Estudo I AMBITION		Estudo II LITHE		Estudo III OPTION		Estudo IV TOWARD		Estudo V RADIATE	
Semana	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

** - $p < 0,01$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Resposta Clínica Major

Após 2 anos de tratamento com tocilizumab mais MTX, 14% dos doentes atingiram uma resposta clínica major (manutenção de uma resposta ACR70 durante 24 semanas ou mais).

Resposta radiográfica

No estudo II, realizado em doentes com uma resposta inadequada a MTX, a inibição do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa pela alteração no índice de Sharp modificado e seus componentes, o índice de erosão e o índice de estreitamento da entrelinha articular. A inibição do dano articular estrutural foi demonstrada através de uma progressão radiográfica significativamente menor em doentes tratados com tocilizumab comparativamente ao controlo (Tabela 5).

No Estudo de extensão II em regime aberto, a inibição da progressão do dano articular estrutural nos doentes tratados com tocilizumab mais MTX foi mantida no segundo ano de tratamento. À semana 104 a variação média do índice de Sharp-Genant total relativamente ao valor basal foi significativamente menor nos doentes aleatorizados para tocilizumab 8 mg/kg mais MTX ($p < 0,0001$) comparativamente aos doentes que foram aleatorizados para placebo mais MTX.

Tabela 5. Alterações radiográficas médias durante 52 semanas no Estudo II

	PBO + MTX (+TCZ a partir da semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Índice de Sharp-Genant total	1,13	0,29*
Índice de erosão	0,71	0,17*
Índice de EEA	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Após 1 ano de tratamento com tocilizumab mais MTX, 85% dos doentes (n=348) não tiveram progressão do dano articular estrutural, tal como definido por uma variação no Índice de Sharp Total de zero ou menos, comparativamente a 67% dos doentes tratados com placebo mais MTX (n=290)

($p \leq 0,001$). Este permaneceu consistente após 2 anos de tratamento (83%; $n=353$). Noventa e três por cento (93%; $n=271$) dos doentes não tiveram progressão entre a semana 52 e a semana 104.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma melhoria de todos os resultados notificados por doentes (questionários *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), *Short Form-36* e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*). Foram observadas melhorias estatisticamente significativas nas pontuações do HAQ-DI em doentes tratados com tocilizumab, comparativamente a doentes tratados com DMARDs. Durante o período em regime aberto do Estudo II, a melhoria da função física foi mantida durante até 2 anos. À Semana 52, a variação média no HAQ-DI foi -0,58 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX comparativamente a -0,39 no grupo placebo mais MTX. A variação média no HAQ-DI foi mantida à Semana 104 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

À semana 24 observaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina com tocilizumab, comparativamente a DMARDs ($p < 0,0001$). Os níveis médios de hemoglobina aumentaram à semana 2 e permaneceram dentro do intervalo normal até à semana 24.

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

O estudo VI (WA19924), um estudo de 24 semanas, em dupla ocultação, que comparou tocilizumab em monoterapia com adalimumab em monoterapia, avaliou 326 doentes com AR intolerantes ao MTX ou em que o tratamento continuado com MTX foi considerado inadequado (incluindo respondedores inadequados ao MTX). Os doentes no braço de tocilizumab receberam uma perfusão de tocilizumab (8 mg/kg) intravenoso (IV) a cada 4 semanas (q4w) e uma injeção subcutânea (SC) de placebo a cada 2 semanas (q2w). Os doentes no braço de adalimumab receberam uma injeção SC de adalimumab (40 mg) q2w mais uma perfusão de placebo IV q4w. Foi observado um efeito de tratamento superior e estatisticamente significativo a favor de tocilizumab em relação ao adalimumab, no controlo da atividade da doença, da linha basal à semana 24, para o objetivo primário de alteração no DAS28 e para todos os objetivos secundários (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados de Eficácia do Estudo VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valor p ^(a)
Objetivo Primário – Variação Média da Linha basal à Semana 24			
DAS28 (Média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (IC 95%)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Objetivos Secundários – Percentagem de Respondedores à Semana 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Resposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Resposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Resposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

a Valor de p ajustado por região e duração da AR para todos os objetivos e adicionalmente para o valor basal de todos os objetivos contínuos.

b Imputação de não-responder usada para os dados em falta. Multiplicidade controlada com o uso do procedimento de Bonferroni-Holm.

O perfil global de acontecimentos adversos clínicos foi semelhante entre o tocilizumab e o adalimumab. A proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi distribuída entre os grupos de tratamento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Os tipos de reações adversas medicamentosas no braço de tocilizumab foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab e as reações adversas medicamentosas foram notificadas com uma frequência semelhante,

comparadas com a Tabela 1. Foram notificadas infecções e infestações com uma maior incidência no braço de tocilizumab (48% vs. 42%), sem diferença na incidência de infecções graves (3,1%). Ambos os tratamentos em estudo induziram o mesmo padrão de alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança (diminuição da contagem de neutrófilos e plaquetas, elevação de ALT, AST e lípidos). No entanto, a magnitude das alterações e frequência de alterações mais marcadas foi superior com tocilizumab comparativamente a adalimumab. Quatro (2,5%) doentes no braço de tocilizumab e dois (1,2%) doentes no braço de adalimumab sofreram diminuição da contagem de neutrófilos de grau CTC (critério de terminologia comum) 3 ou 4. Onze (6,8%) doentes no braço de tocilizumab e cinco (3,1%) doentes no braço de adalimumab sofreram aumentos de ALT de grau CTC 2 ou superior. O aumento médio de LDL a partir da linha basal foi de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) para doentes no braço de tocilizumab e 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para doentes no braço de adalimumab. A segurança observada no braço de tocilizumab foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab e não foram observadas reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1).

Doentes sem exposição prévia a MTX, AR inicial

O estudo VII (WA19926), um estudo de 2 anos com análise primária prevista à semana 52, avaliou 1162 doentes adultos com AR inicial ativa, moderada a grave (doença com uma duração média ≤ 6 meses) sem exposição prévia a MTX. Aproximadamente 20% dos doentes tinham recebido tratamento prévio com DMARDs, à exceção de MTX. Este estudo avaliou durante 104 semanas a eficácia da associação terapêutica tocilizumab IV 4 ou 8 mg/kg de 4 em 4 semanas / MTX, tocilizumab IV 8 mg/kg em monoterapia e MTX em monoterapia, na redução dos sinais e sintomas e na redução da taxa de progressão de lesão articular. O objetivo primário foi a proporção de doentes em remissão DAS28 (DAS28 < 2,6) à semana 24. Uma proporção significativamente maior de doentes atingiu o objetivo primário nos grupos de tocilizumab 8 mg/kg + MTX e de tocilizumab em monoterapia, comparativamente ao MTX em monoterapia. O grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX também demonstrou resultados estatisticamente significativos nos objetivos secundários principais. Observaram-se respostas numericamente superiores no grupo de tocilizumab 8 mg/kg em monoterapia em todos os objetivos secundários, incluindo objetivos radiográficos, comparativamente ao MTX em monoterapia. Neste estudo, foram também analisadas as remissões ACR/EULAR (Boolean e Index) como objetivos exploratórios pré-especificados, registando-se respostas de remissão mais elevadas nos grupos de tocilizumab. Os resultados do estudo VII estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados de Eficácia para o Estudo VII (WA19926) em doentes sem exposição prévia a MTX com AR inicial

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
Objetivo Primário					
Remissão DAS 28					
Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Objetivos Secundários Principais					
Remissão DAS 28					
Semana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (variação média ajustada desde a linha de base)					
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64

	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
Objetivos Radiográficos (variação média desde a linha de base)				
Semana 52 mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Índice de Erosão	0,05**	0,15	0,25	0,63
EEA	0,03	0,11	0,17	0,51
Não-Progressão Radiográfica n (%) (variação desde a linha de base no mTSS de ≤ 0)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Objetivos Exploratórios				
Semana 24: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
ACR/EULAR Index Remission, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index Remission, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - Índice de Sharp Total modificado

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

Todas as comparações de eficácia vs. Placebo + MTX, ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

[‡]valor de p < 0,05 vs. Placebo + MTX, mas o objetivo foi exploratório (não incluído na hierarquia de teste estatístico e, portanto, não controlado para multiplicidade)

COVID-19

Eficácia clínica

Estudo do grupo colaborativo RECOVERY (avaliação aleatorizada da terapêutica para COVID-19) em adultos hospitalizados diagnosticados com COVID-19

O RECOVERY foi um estudo em plataforma, multicêntrico, aberto, controlado, aleatorizado, de grandes dimensões, conduzido no Reino Unido, para avaliar a eficácia e a segurança de potenciais tratamentos em doentes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. Todos os doentes elegíveis receberam os cuidados habituais e foram submetidos a uma aleatorização inicial (principal). Os doentes elegíveis para o ensaio apresentavam suspeita clínica ou confirmação laboratorial de infeção por SARS-CoV-2 e nenhuma contraindicação médica para qualquer um dos tratamentos. Os doentes com evidência clínica de COVID-19 progressiva (definida como saturação de oxigénio < 92% em ar ambiente ou a receber oxigenoterapia, e PCR ≥ 75 mg/l) eram elegíveis para uma segunda aleatorização para receber tocilizumab intravenoso ou apenas os cuidados habituais.

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar (ITT), composta por 4116 doentes aleatorizados, com 2022 doentes no braço de tocilizumab + cuidados habituais e 2094 doentes no braço que recebeu apenas os cuidados habituais. As características demográficas e da doença da população ITT na linha de base estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade média dos participantes foi de 63,6 anos (desvio padrão [DP] de 13,6 anos). A maioria dos participantes eram do sexo masculino (67%) e caucasianos (76%). A mediana (amplitude) do nível de PCR foi de 143 mg/l (75-982).

Na linha de base, 0,2% (n=9) dos doentes não estavam a receber oxigénio suplementar, 45% dos doentes necessitavam de oxigenoterapia de baixo fluxo, 41% dos doentes necessitavam de ventilação não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo e 14% dos doentes necessitavam de ventilação mecânica invasiva; 82% estavam registados como estando a receber corticosteroides sistémicos (definidos como doentes que iniciaram o tratamento com corticosteroides sistémicos antes ou no momento da aleatorização). As comorbilidades mais frequentes consistiam em diabetes (28,4%), doença cardíaca (22,6%) e doença pulmonar crónica (23,3%).

O objetivo primário foi o tempo até à morte até ao Dia 28. O *hazard ratio* da comparação do braço de tocilizumab + cuidados habituais com o braço que recebeu apenas os cuidados habituais foi de 0,85 (IC 95%: 0,76 a 0,94), um resultado estatisticamente significativo ($p=0,0028$). As probabilidades de morte até ao Dia 28 foram estimadas em 30,7% e 34,9% nos braços de tocilizumab e de cuidados habituais, respetivamente. A diferença de risco foi estimada em -4,1% (IC 95%: -7,0% a -1,3%), sendo consistente com a análise primária. O *hazard ratio* foi de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89) no subgrupo prespecificado de doentes a receber corticosteroides sistémicos na linha de base e de 1,16 (IC 95%: 0,91 a 1,48) no subgrupo prespecificado que não se encontrava a receber corticosteroides sistémicos na linha de base.

A mediana do tempo até à alta hospitalar foi de 19 dias no braço de tocilizumab + cuidados habituais e > 28 dias no braço de cuidados habituais (*hazard ratio* [IC 95%] = 1,22 [1,12 a 1,33]).

Dos doentes que não necessitavam de ventilação mecânica invasiva na linha de base, a proporção de doentes que necessitaram de ventilação mecânica ou morreram até ao Dia 28 foi de 35% (619/1754) no braço de tocilizumab + cuidados habituais e de 42% (754/1800) no braço que recebeu apenas os cuidados habituais (razão de risco [IC 95%] = 0,84 [0,77 a 0,92], $p < 0,0001$).

População pediátrica

Doentes com AIJs

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab no tratamento de AIJs ativa foi avaliada num estudo de 12 semanas, com dois braços, emparelhado, controlado por placebo, com dupla ocultação e aleatorizado. Os doentes incluídos no ensaio apresentavam uma duração total da doença de pelo menos 6 meses e doença ativa, mas não sofriam de agravamento agudo requerendo doses de corticosteroides superiores ao equivalente a 0,5 mg/kg de prednisona. Não foi investigada a eficácia do tratamento no síndrome de ativação macrofágica.

Os doentes (tratados com ou sem MTX) foram aleatorizados (tocilizumab:placebo = 2:1) para um de dois grupos de tratamento, 75 doentes receberam perfusões de tocilizumab a cada duas semanas, 8 mg/kg para doentes ≥ 30 kg ou 12 mg/kg para doentes < 30 kg, e 37 doentes foram alocados para receber perfusões de placebo a cada duas semanas. A partir da sexta semana foi permitida a redução gradual dos corticosteroides em doentes que atingiram uma resposta AIJ ACR70. Após 12 semanas ou na altura do resgate, devido ao agravamento da doença, os doentes foram tratados em fase aberta com uma dosagem apropriada ao peso.

Resposta clínica

O objetivo primário foi a proporção de doentes com um mínimo de 30% de melhoria no conjunto da pontuação base AIJ ACR (resposta AIJ ACR 30) à semana 12 e a ausência de febre (sem registo de temperatura $\geq 37,5^\circ\text{C}$ nos 7 dias anteriores). Oitenta e cinco por cento (64/75) dos doentes tratados com tocilizumab e 24,3% (9/37) dos doentes tratados com placebo atingiram este objetivo. Estas proporções foram significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

A percentagem de doentes que atingiu respostas ACR 30, 50, 70 e 90 AIJ é apresentada na Tabela 8

Tabela 8. Taxas de resposta AIJ ACR à semana 12 (% de doentes)

Taxa de Resposta	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
AIJ ACR 30	90,7% ¹	24,3%
AIJ ACR 50	85,3% ¹	10,8%
AIJ ACR 70	70,7% ¹	8,1%
AIJ ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Efeitos sistêmicos

Nos doentes tratados com tocilizumab, 85% dos que apresentavam febre atribuída à AIJs na linha basal não tinham febre (sem registo de temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ nos 14 dias anteriores) à semana 12 *versus* 21% dos doentes placebo ($p < 0,0001$).

A variação média ajustada na EVA da dor após 12 semanas de tratamento com tocilizumab foi uma redução de 41 pontos numa escala de 0 - 100 comparativamente a uma redução de 1 nos doentes placebo ($p < 0,0001$).

Diminuição gradual dos corticosteroides

Foi permitida redução de dose dos corticosteroides em doentes que atingiram uma resposta AIJ ACR70. Dezassete (24%) dos doentes tratados com tocilizumab *versus* 1 (3%) dos doentes placebo conseguiram reduzir a dose de corticosteroide em pelo menos 20% sem desenvolver um agravamento subsequente do AIJ ACR 30 ou ocorrência de sintomas sistêmicos à semana 12 ($p=0,028$). As reduções dos corticosteroides mantiveram-se, registando-se ausência de corticosteroides orais em 44 doentes à semana 44, enquanto mantinham respostas AIJ ACR.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

A proporção de doentes tratados com tocilizumab que mostrou uma melhoria clínica mínima importante no *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (definido como uma redução na pontuação individual total $\geq 0,13$) à semana 12 foi significativamente maior que nos doentes tratados com placebo, 77% *versus* 19% ($p < 0,0001$).

Parâmetros laboratoriais

Cinquenta em setenta e cinco (67%) dos doentes tratados com tocilizumab apresentavam hemoglobina $< \text{LIN}$ na linha de base. Quarenta (80%) destes doentes apresentaram um aumento da hemoglobina para valores normais à semana 12, comparativamente a apenas 2 em 29 (7%) dos doentes tratados com placebo com valores de hemoglobina $< \text{LIN}$ iniciais ($p < 0,0001$).

Doentes com AIJp

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab foi avaliada no estudo de três partes WA19977, incluindo um período de extensão aberto, em crianças com AIJp ativa. A Parte I consistiu num período de 16 semanas *lead-in* com tratamento ativo com tocilizumab ($n=188$) seguido de uma Parte II, um período de *withdrawal* de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo ($n=163$), seguido da Parte III, um período aberto de 64 semanas. Na Parte I, os doentes $\geq 30 \text{ kg}$ elegíveis receberam tocilizumab IV 8 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 doses. Os doentes $< 30 \text{ kg}$ foram aleatorizados 1:1 para receber tocilizumab IV 8 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 doses. Os doentes que completaram a Parte I do estudo e atingiram, pelo menos, uma resposta AIJ ACR 30 à semana 16 comparativamente à linha de base eram elegíveis para entrar no período cego de *withdrawal* do estudo (Parte II). Na Parte II, os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber tocilizumab (mesma dose recebida na Parte I) ou placebo e estratificados por utilização concomitante de MTX e corticosteroides. Cada doente permaneceu na Parte II do estudo até à semana 40 ou até o doente satisfazer os critérios de reativação da doença (AIJ ACR 30 *flare*) (relativamente à semana 16) e qualificar-se para terapêutica de resgate com tocilizumab (mesma dose recebida na Parte I).

Resposta clínica

O objetivo primário foi a proporção de doentes com reativação da doença (AIJ ACR 30 *flare*) à semana 40 relativamente à semana 16. Quarenta e oito por cento (48,1%, 39/81) dos doentes tratados com placebo apresentaram reativação da doença (*flare*) comparativamente a 25,6% (21/82) dos doentes tratados com tocilizumab. Estas proporções foram diferentes de forma estatisticamente significativa ($p=0,0024$).

Ao concluir a Parte I, as respostas AIJ ACR 30/50/70/90 foram de 89,4%, 83,0%, 62,2% e 26,1%, respetivamente.

A percentagem de doentes que atingiu respostas AIJ ACR 30, 50 e 70 à semana 40 relativamente à linha de base durante a fase de *withdrawal* (Parte II) é ilustrada na Tabela 9. Nesta análise estatística, os doentes que apresentaram reativação da doença (e iniciaram a administração de tocilizumab) durante a Parte II ou que foram retirados do estudo, foram classificados como não respondedores. Uma análise adicional das respostas AIJ ACR que considerou os dados observados à semana 40, independentemente do estado de reativação da doença, mostrou que 95,1% dos doentes que tinham recebido terapêutica continuada com tocilizumab atingiu uma resposta AIJ ACR 30 ou superior à semana 40.

Tabela 9. Taxas de resposta AIJ ACR à semana 40 relativamente à linha basal (Percentagem de Doentes)

Taxa de Resposta	Tocilizumab N = 82	Placebo N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo

O número de articulações ativas em doentes a receber tocilizumab foi significativamente reduzido em relação à linha de base comparativamente ao placebo (variações médias ajustadas de -14,3 vs. -11,4, $p=0,0435$). A avaliação global da atividade da doença pelo médico, medida numa escala de 0-100 mm, mostrou uma redução superior na atividade da doença com tocilizumab comparativamente a placebo (variações médias ajustadas de -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p=0,0031$).

A variação média ajustada na EVA da dor após 40 semanas de tratamento com tocilizumab foi de 32,4 mm numa escala de 0-100 mm comparativamente a uma redução de 22,3 mm nos doentes tratados com placebo (com elevado significado estatístico, $p=0,0076$).

As taxas de resposta ACR foram numericamente inferiores em doentes que receberam anteriormente tratamento biológico, tal como apresentado abaixo na Tabela 10.

Tabela 10. Número e proporção de doentes com reativação da doença (AIJ ACR 30 flare) e proporção de doentes com respostas AIJ ACR 30/50/70/90 à semana 40 por uso prévio de biológico (População ITT – Parte II do estudo).

	Placebo		TCZ (Todos)	
Uso de biológico	Sim (N = 23)	Não (N = 58)	Sim (N = 27)	Não (N = 55)
Reativação da doença (AIJ ACR 30 flare)	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Resposta AIJ ACR 30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Resposta AIJ ACR 50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Resposta AIJ ACR 70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Resposta AIJ ACR 90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Os doentes aleatorizados para tocilizumab tiveram menos reativações da doença (ACR 30 flares) e respostas ACR globais superiores aos doentes que receberam placebo, independentemente da história de uso prévio de biológico.

SLC

A eficácia de tocilizumab no tratamento de SLC foi avaliada numa análise retrospectiva de dados de ensaios clínicos de terapias de células T modificadas com CAR (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) para doenças hematológicas malignas. Os doentes avaliáveis foram tratados com 8 mg/kg (12 mg/kg em doentes com < 30 kg) de tocilizumab, com ou sem elevadas doses adicionais de

corticosteroides, para SLC grave ou potencialmente fatal; apenas o primeiro episódio de SLC foi incluído na análise. A população para avaliação de eficácia na coorte de tisagenlecleucel incluiu 28 homens e 23 mulheres (51 doentes no total) com a mediana de idades de 17 anos (variou entre 3-68 anos). A mediana de tempo desde o início da SLC até à primeira dose de tocilizumab foi 3 dias (variou de 0-18 dias). A resolução da SLC foi definida como a ausência de febre e ausência de terapêuticas vasopressoras por no mínimo 24 horas. Os doentes eram considerados respondedores se a SLC resolvesse em 14 dias após a primeira dose de tocilizumab, se não mais de 2 doses de tocilizumab fossem necessárias, e não fossem usados outros fármacos no tratamento além de tocilizumab e corticosteroides. Trinta e nove doentes (76,5%; IC 95%: 62,5%–87,2%) obtiveram resposta. Numa coorte independente de 15 doentes (variou entre 9-75 anos) com SLC induzida por axicabtagene ciloleucel, 53% responderam.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com tocilizumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da síndrome de libertação de citocinas induzido por células T modificadas com recetor antigénio quimérico (*chimeric antigen receptor*, CAR).

COVID-19

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com tocilizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da COVID-19.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Utilização intravenosa

Doentes com AR

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 3552 doentes com AR tratados com uma perfusão de uma hora de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab, de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas ou com 162 mg de tocilizumab administrados por via subcutânea uma vez por semana ou de 2 em 2 semanas, durante 24 semanas.

Os seguintes parâmetros (média previsível $\pm$ DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, concentração mínima ($C_{\min.}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ e concentração máxima ($C_{\max.}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ e os rácios de acumulação para a AUC e $C_{\max.}$ foram pequenos, 1,32 e 1,09, respetivamente. O rácio de acumulação para a $C_{\min.}$ foi superior (2,49), de acordo com o esperado com base na contribuição não linear da depuração com concentrações menores. O estado estacionário foi atingido após a primeira administração para $C_{\max.}$ e após 8 e 20 semanas para a AUC e $C_{\min.}$, respetivamente. A AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ e $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valores mais elevados que os valores médios de exposição da população de doentes (isto é, todos os pesos corporais) descritos acima. A curva dose-resposta de tocilizumab torna-se plana a uma exposição maior, resultando em um menor ganho de eficácia a cada aumento incremental de concentração de tocilizumab, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia em doentes tratados com doses $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab. Por conseguinte, não são recomendadas doses de tocilizumab superiores a 800 mg por perfusão (ver secção 4.2).

Doentes com COVID-19

A farmacocinética de tocilizumab foi caracterizada com recurso a uma análise farmacocinética populacional de uma base de dados composta por 380 doentes adultos com COVID-19 no estudo WA42380 (COVACTA) e no estudo CA42481 (MARIPOSA), em que os doentes foram tratados com uma única perfusão de 8 mg/kg de tocilizumab ou com duas perfusões com um intervalo de, pelo menos, 8 horas. Os seguintes parâmetros (média previsível $\pm$ DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab: área sob a curva ao longo de 28 dias (AUC_{0-28}) = $18\,312 (5184) \text{ hora} \cdot \mu\text{g/ml}$, concentração no dia 28 ($C_{\text{dia}28}$) = $0,934 (1,93) \mu\text{g/ml}$ e concentração máxima ($C_{\max.}$) = 154

(34,9) µg/ml. A AUC_{0-28} , a C_{dia28} e a C_{max} foram também estimadas após duas doses de 8 mg/kg de tocilizumab administradas com um intervalo de 8 horas (média previsível $\pm$ DP): 42 240 (11 520) hora•µg/ml, 8,94 (8,5) µg/ml e 296 (64,7) µg/ml, respetivamente.

Distribuição

Em doentes com AR o volume de distribuição central foi de 3,72 l, o volume de distribuição periférico foi de 3,35 l, resultando num volume de distribuição em estado estacionário de 7,07 l.

Em doentes adultos com COVID-19, o volume central de distribuição foi de 4,52 l, o volume periférico de distribuição foi de 4,23 l, resultando num volume de distribuição de 8,75 l.

Eliminação

Após a administração intravenosa, o tocilizumab sofre uma dupla eliminação da circulação, em que uma segue uma depuração linear e outra segue uma depuração não-linear dependente da concentração. Em doentes com AR, a depuração linear foi de 9,5 ml/h. Em doentes adultos com COVID-19, a depuração linear foi de 17,6 ml/h em doentes com categoria 3 na escala ordinal na linha de base (doentes que necessitam de oxigénio suplementar), 22,5 ml/h em doentes com categoria 4 na escala ordinal na linha de base (doentes que necessitam de oxigenoterapia de alto fluxo ou ventilação não invasiva), 29 ml/h em doentes com categoria 5 na escala ordinal na linha de base (doentes que necessitam de ventilação mecânica) e 35,4 ml/h em doentes com categoria 6 na escala ordinal na linha de base (doentes que necessitam de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) ou ventilação mecânica e suporte orgânico adicional). A depuração não-linear dependente da concentração desempenha um papel principal com baixas concentrações de tocilizumab. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de tocilizumab, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear.

Em doentes com AR, $ot_{1/2}$ de tocilizumab foi dependente da concentração. No estado estacionário, após uma dose de 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, o $t_{1/2}$ efetivo reduziu num intervalo de doses de 18 dias para 6 dias, com concentrações decrescentes.

Em doentes com COVID-19, as concentrações séricas foram inferiores ao limite de quantificação após 35 dias, em média, após uma perfusão IV de 8 mg/kg de tocilizumab.

Linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Para as doses de 4 e 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, observou-se um aumento na AUC e na C_{min} superior ao aumento proporcional em relação à dose. A C_{max} aumentou proporcionalmente à dose. No estado estacionário, a AUC e a C_{min} estimadas foram, respetivamente, 3,2 e 30 vezes superiores com 8 mg/kg quando comparado com 4 mg/kg.

Populações especiais

Compromisso renal: Não foi realizado nenhum estudo formal acerca do efeito do compromisso renal na farmacocinética de tocilizumab. A maioria dos doentes na análise farmacocinética populacional tinha função renal normal ou compromisso renal ligeiro. Um compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina < 80 ml/min e ≥ 50 ml/min, baseada no Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumab.

Compromisso hepático: Não foi realizado nenhum estudo formal acerca do efeito do compromisso hepático na farmacocinética de tocilizumab.

Idade, género e etnia: A análise farmacocinética populacional em doentes com AR e com COVID-19 mostrou que a idade, o género e a origem étnica não afetaram a farmacocinética de tocilizumab.

Os resultados da análise farmacocinética populacional dos doentes com COVID-19 confirmaram que tanto o peso corporal como a gravidade da doença são covariáveis com impacto considerável na depuração linear de tocilizumab.

Doentes com AIJs:

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada utilizando uma análise farmacocinética populacional numa base de dados composta por 140 doentes com AIJs tratados com 8 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal < 30 kg), 162 mg SC semanalmente (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC de 10 em 10 dias ou de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Tabela 11. Média previsível $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração IV na AIJs

Parâmetros Farmacocinéticos de tocilizumab	8 mg/kg de 2 em 2 semanas ≥ 30 kg	12 mg/kg de 2 em 2 semanas abaixo de 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Acumulação $C_{\max}$	1,42	1,37
Acumulação $C_{\min}$	3,20	3,41
Acumulação $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 semanas para regimes IV

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 8 para ambos os regimes de 12 mg/kg (peso corporal < 30 kg) e de 8 mg/kg de 2 em 2 semanas (peso corporal ≥ 30 kg).

Nos doentes com AIJs o volume de distribuição central foi de 1,87 l e o volume de distribuição periférico foi de 2,14 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 4,01 l. A depuração linear estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional foi de 5,7 ml/h.

Na semana 12, a semivida de tocilizumab em doentes com AIJs é de até 16 dias nas duas categorias de peso corporal (8 mg/kg para peso corporal ≥ 30 kg ou 12 mg/kg para peso corporal < 30 kg).

Doentes com AIJp:

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com AIJp foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 237 doentes tratados com 8 mg/kg IV de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg SC de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg) ou 162 mg SC de 3 em 3 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Tabela 12. Média previsível $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração IV na AIJp

Parâmetros Farmacocinéticos de tocilizumab	8 mg/kg de 4 em 4 semanas ≥ 30 kg	10 mg/kg de 4 em 4 semanas abaixo 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Acumulação $C_{\max}$	1,04	1,01
Acumulação $C_{\min}$	2,22	1,43
Acumulação $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 semanas para regimes IV

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para a dose de 10 mg/kg (peso corporal < 30 kg) e à semana 16 para a dose de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg).

A semi-vida de tocilizumab em doentes com AIJp é de até 16 dias nas duas categorias de peso corporal (8 mg/kg para peso corporal $\geq$ 30 kg ou 10 mg/kg para peso corporal $<$ 30 kg) durante um intervalo de administrações no estado estacionário.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não foram realizados estudos de potencial carcinogénico porque os anticorpos monoclonais IgG1 não são considerados como tendo potencial carcinogénico intrínseco.

Os dados não clínicos disponíveis demonstraram o efeito da IL-6 na progressão de neoplasia e na resistência à apoptose de vários tipos de tumor. Estes dados não sugerem um risco relevante para aparecimento e progressão de cancro sob terapêutica com tocilizumab. Adicionalmente, não foram observadas lesões proliferativas num estudo de toxicidade crónica realizado durante 6 meses em macacos cinomolgos ou em ratinhos com deficiência em IL-6.

Os dados não clínicos disponíveis não sugerem um efeito do tratamento com tocilizumab na fertilidade. Não se observaram efeitos nos órgãos do sistema endócrino ativo e reprodutivo num estudo de toxicidade crónica em macacos cinomolgos, e a capacidade reprodutiva não foi afetada em ratinhos com deficiência em IL-6. Com tocilizumab, administrado a macacos cinomolgos durante o início da gestação, não se observou efeito nocivo direto ou indireto na gravidez ou no desenvolvimento embrionário-fetal. No entanto, observou-se um aumento ligeiro nos abortos/morte embrionária-fetal com exposição sistémica elevada ($> 100 \times$ a exposição humana) no grupo que recebeu uma dose elevada de 50 mg/kg/dia, comparativamente ao placebo e a outros grupos com baixa dose. Embora a IL-6 não pareça ser uma citocina crítica para o crescimento fetal ou controlo imunológico da interface materna/fetal, não pode ser excluída uma relação desta ocorrência com tocilizumab.

O tratamento com um análogo murino não exerceu toxicidade em ratinhos jovens. Em particular, não houve compromisso de crescimento do esqueleto, da função imune e da maturação sexual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
L-treonina
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado: 24 meses.

Produto diluído: Após diluição, a solução preparada para perfusão é física e quimicamente estável em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%). Pode ser conservada durante 48 horas a 30 °C e até 1 mês num frigorífico entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser usada de imediato. Se não utilizada imediatamente, as condições e tempos de conservação prévios à administração são da responsabilidade do utilizador e geralmente não devem ser superiores a 24 horas a 2 °C – 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar os frascos para injetáveis no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter o(s) frasco(s) para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Avtozma é fornecido num frasco para injetáveis (vidro tipo I), com rolha (borracha butílica), contendo 4 ml, 10 ml ou 20 ml de concentrado. Apresentações de 1 e 4 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição antes da administração

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Apenas as soluções límpidas a ligeiramente opalescentes, incolores a amarelo pálido, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Avtozma. Para sacos de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), devem ser utilizados sacos de perfusão isentos de di(2-etil-hexil)ftalato (isentos de DEHP).

Doentes com AR, SLC (≥ 30 kg) e COVID-19

Retirar de um saco de perfusão de 100 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (0,4 ml/kg) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 100 ml. O volume final deverá ser de 100 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Utilização na população pediátrica

Doentes com AIJs, AIJp e SLC ≥ 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 100 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (**0,4 ml/kg**) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 100 ml. O volume final deverá ser de 100 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJs e SLC < 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 50 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (**0,6 ml/kg**) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 50 ml. O volume final deverá ser de 50 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJp < 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 50 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogênios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (**0,5 ml/kg**) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 50 ml. O volume final deverá ser de 50 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

O Avtozma destina-se a utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/001
EU/1/24/1896/002
EU/1/24/1896/003
EU/1/24/1896/004
EU/1/24/1896/005
EU/1/24/1896/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 fevereiro 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Avtozma 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab em 0,9 mL.

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, da subclasse das imunoglobulinas G1 (IgG1), direcionado a inibir os recetores interleucina 6 solúveis e de membrana.

Excipientes com efeito conhecido:

Polissorbato

Cada seringa pré-cheia de 162mg contém 0,2 mg de polissorbato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela com um pH de 5,7 a 6,3 e uma osmolalidade de 280 a 340 mmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Avtozma, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no:

- tratamento da artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em doentes adultos não tratados previamente com MTX.
- tratamento da AR ativa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Nestes doentes, Avtozma pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inadequado.

Avtozma demonstrou reduzir a taxa de progressão de lesão articular, avaliada por radiografia convencional, e melhorar a função física, quando administrado em associação com metotrexato.

Avtozma é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa em doentes com 1 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com AINEs e corticosteróides sistémicos. Avtozma pode ser administrado em monoterapia (em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado) ou em associação com MTX.

Avtozma, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes

com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com MTX. Avtozma pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Avtozma é indicado no tratamento da Arterite das Células Gigantes (ACG) em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

A formulação subcutânea (SC) de tocilizumab é administrada através de uma seringa pré-cheia com dispositivo de segurança da agulha, de utilização única. O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e/ou ACG.

A primeira injeção deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado. Um doente ou os pais/responsáveis apenas poderão autoadministrar uma injeção de Avtozma se o médico decidir que é apropriado, se o doente ou os pais/responsáveis concordarem com o seguimento médico quando necessário e se tiverem sido treinados na técnica de injeção apropriada.

Doentes que transitem de terapêutica com tocilizumab IV para administração SC devem administrar a primeira dose SC no momento da próxima dose IV prevista, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

O Cartão de Alerta do Doente deve ser dado a todos os doentes tratados com Avtozma.

Deve ser avaliada a adequabilidade do doente ou dos pais/responsável para a utilização subcutânea no domicílio e os doentes ou pais/responsável deverão ser instruídos a informar o médico antes da administração da dose seguinte caso tenham sintomas de uma reação alérgica. Os doentes devem procurar cuidado médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves (ver secção 4.4).

Posologia

AR

A posologia recomendada é de 162 mg por via subcutânea uma vez por semana.

Está disponível informação limitada no que diz respeito à passagem de doentes da formulação intravenosa de Avtozma para a formulação subcutânea em dose fixa de Avtozma. O intervalo de dosagem de uma vez por semana deve ser mantido.

Os doentes que transitem da formulação intravenosa para a subcutânea devem administrar a sua primeira dose subcutânea, em vez da próxima dose intravenosa prevista, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

ACG

A posologia recomendada é de 162 mg por via subcutânea uma vez por semana em associação a um regime de redução progressiva de glucocorticoides. Avtozma pode ser utilizado isoladamente após interrupção dos glucocorticoides. Avtozma em monoterapia não deve ser utilizado para o tratamento de episódios de agudização graves (ver secção 4.4).

Com base na natureza crónica da ACG, o tratamento além das 52 semanas deverá ser determinado através da actividade da doença, dos critérios do médico e da escolha do doente.

AR e ACG

Ajustes de dose devido a alterações laboratoriais (ver secção 4.4).

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x o Limite Superior do Normal (LSN)	Modificar a dose de DMARDs (AR) ou de agentes imunomoduladores (ACG) concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, reduzir a frequência de administração de Avtozma para uma injeção a cada duas semanas ou interromper Avtozma até normalização de alanina aminotransferase (ALT) ou de aspartato aminotransferase (AST). Recomeçar com uma injeção semanal ou a cada duas semanas, como clinicamente apropriado.
> 3 a 5 x LSN	Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN. Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do teste, ver secção 4.4), descontinuar Avtozma.
> 5 x LSN	Descontinuar Avtozma.

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Em doentes não tratados previamente com tocilizumab, não se recomenda o início do tratamento em doentes com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que $2 \times 10^9/l$.

Valor Laboratorial (células $\times 10^9/l$)	Ação
CAN > 1	Manter a dose.
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma. Quando a CAN aumentar para $> 1 \times 10^9/l$, recomeçar a administração de Avtozma com uma injeção a cada duas semanas e retomar para uma injeção semanal, como clinicamente apropriado.
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células $\times 10^3/\mu l$)	Ação
50 a 100	Interromper a administração de Avtozma. Quando a contagem das plaquetas for $> 100 \times 10^3/\mu l$, recomeçar a administração de Avtozma com uma injeção a cada duas semanas e retomar para uma injeção semanal, como clinicamente apropriado.
< 50	Descontinuar Avtozma.

AR e ACG

Omissão de dose

Se o doente falhar uma injeção subcutânea semanal de Avtozma dentro de 7 dias da dose prevista, ele/ela deve ser instruído para administrar a dose em falta no próximo dia previsto. Se o doente falhar uma injeção subcutânea a cada duas semanas de Avtozma dentro de 7 dias da dose prevista, ele/ela deve ser instruído para administrar imediatamente a dose em falta e a administrar a próxima dose no próximo dia previsto.

Populações especiais

Idosos:

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos com > 65 anos de idade.

Compromisso renal:

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Avtozma não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Nestes doentes a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso hepático:

Avtozma não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Assim, não podem ser feitas recomendações de dose.

Doentes pediátricos

A segurança e eficácia da formulação subcutânea de Avtozma em crianças, desde o nascimento até menos de 1 ano de idade, não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Uma alteração na dose deve basear-se apenas numa alteração consistente do peso corporal do doente ao longo do tempo. Avtozma pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Doentes com AIJs

A posologia recomendada em doentes com idade superior a 1 ano é de 162 mg subcutâneos uma vez por semana em doentes com peso corporal igual ou superior a 30 kg, ou 162 mg subcutâneos uma vez de 2 em 2 semanas em doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

Os doentes devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando receberem Avtozma por via subcutânea.

Doentes com AIJp

A posologia recomendada em doentes com idade superior a 2 anos é de 162 mg subcutâneos de 2 em 2 semanas em doentes com peso corporal igual ou superior a 30 kg, ou 162 mg subcutâneos de 3 em 3 semanas em doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

Ajustes de dose devido a alterações laboratoriais (AIJs e AIJp)

Se apropriado, a dose de MTX e/ou outras terapêuticas concomitantes deve ser modificada ou a administração interrompida e a administração de tocilizumab interrompida até a situação clínica ser avaliada. Uma vez que existem muitas condições de comorbilidade que podem afetar os valores laboratoriais na AIJs ou AIJp, a decisão de descontinuar tocilizumab devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente individualmente.

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper Avtozma até normalização de ALT/AST
> 3 x LSN a 5x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN
> 5x LSN	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar Avtozma na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ⁹ /l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Avtozma.
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar Avtozma na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ³ /μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar Avtozma.
< 50	Descontinuar Avtozma. A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

A redução da frequência de administração de tocilizumab devido a alterações laboratoriais não foi estudada em doentes com AIJs ou AIJp.

A segurança e eficácia da formulação subcutânea de Avtozma em crianças com outras condições além da AIJs ou AIJp não foram estabelecidas.

Os dados disponíveis com a formulação IV sugerem que se observa uma melhoria clínica no prazo de 12 semanas após o início do tratamento com tocilizumab. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada num doente que não exiba melhoria neste período.

Omissão de dose

Se o doente com AIJs falhar uma injeção subcutânea semanal de Avtozma até 7 dias após o dia previsto dessa dose, ele/ela deve ser instruído a administrar a dose em falta no dia da administração seguinte. Se o doente falhar uma injeção subcutânea de Avtozma de 2 em 2 semanas, até 7 dias após o

dia previsto dessa dose, ele/ela deve ser instruído a administrar imediatamente a dose em falta e a administrar a dose seguinte no dia da administração seguinte.

Se o doente com AIJp falhar uma injeção subcutânea de Avtozma até 7 dias após o dia previsto dessa dose, ele/ela deve administrar a dose em falta logo que se lembre e deve tomar a dose seguinte na data prevista normal. Se o doente falhar uma injeção subcutânea de Avtozma por mais de 7 dias após o dia previsto dessa dose ou se não tiver a certeza de quando deve administrar Avtozma, deve contactar o médico ou o farmacêutico.

Modo de administração

Avtozma é para utilização subcutânea.

Após treino adequado na técnica de injeção, os doentes poderão autoinjetar-se com Avtozma caso o médico determine que é apropriado. O conteúdo total (0,9 ml) da seringa pré-cheia deve ser administrado como uma injeção subcutânea. Os locais de injeção recomendados (abdómen, coxa e parte superior do braço) devem ser alternados e as injeções nunca devem ser administradas em sinais, cicatrizes ou áreas onde a pele esteja dolorosa, magoada, vermelha, dura ou que não esteja intacta.

A seringa pré-cheia não deve ser agitada.

Instruções completas para a administração de Avtozma numa seringa pré-cheia são dadas no Folheto Informativo, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas graves (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A formulação subcutânea de Avtozma não se destina a administração intravenosa.

A formulação subcutânea de Avtozma não se destina a ser administrada a crianças com AIJs com peso inferior a 10 kg.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Infeções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumab (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis). O tratamento com Avtozma não pode ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração de tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de Avtozma em doentes com história de infeções recorrentes ou crónicas, ou com condições subjacentes (por exemplo, diverticulite, diabetes e doença pulmonar intersticial) que possam predispor os doentes para infeções.

Para a deteção atempada de infeções graves, recomenda-se vigilância dos doentes tratados com agentes imunossuppressores, tais como Avtozma, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados devido à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de tocilizumab na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto à presença de uma potencial infeção. Para assegurar uma rápida avaliação e tratamento apropriado, os doentes (incluindo crianças mais jovens com AIJs ou AIJp que podem ser menos capazes de comunicar os seus sintomas) e os pais/responsáveis de doentes com AIJs ou AIJp, devem ser instruídos a contactar imediatamente o seu médico quando surgirem quaisquer sintomas sugestivos de infeção.

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, todos os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infecção de tuberculose (TB) latente antes do início da terapêutica com Avtozma. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica antimicobacteriana padrão antes de iniciar Avtozma. Relembra-se os prescritores do risco de resultados falsos negativos nas provas tuberculínicas cutâneas e nos testes sanguíneos por Interferão-Gama, especialmente em doentes gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Os doentes e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (ex. tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com Avtozma.

Reativação viral

Foi notificada reativação viral (ex. vírus da hepatite B) com terapêuticas biológicas para a AR. Em estudos clínicos com tocilizumab, os doentes com teste positivo para hepatite foram excluídos.

Complicações de diverticulite

Foram notificados pouco frequentemente casos de perfuração diverticular, como complicações de diverticulite, em doentes tratados com tocilizumab (ver secção 4.8). Avtozma deve ser utilizado com precaução em doentes com história prévia de ulceração intestinal ou diverticulite. Os doentes que apresentem sintomas potencialmente indicativos de diverticulite complicada, tais como dor abdominal, hemorragia e/ou alteração inexplicável dos hábitos intestinais acompanhada de febre, devem ser prontamente avaliados para identificação precoce de diverticulite que poderá estar associada a perfuração gastrointestinal.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, associadas a tocilizumab (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante tratamentos anteriores com Avtozma, mesmo tendo recebido pré-medicação com esteroides e anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade, a administração de Avtozma deve ser interrompida imediatamente, terapêutica apropriada deve ser iniciada e Avtozma deve ser permanentemente descontinuado.

Doença hepática ativa e compromisso hepático

O tratamento com tocilizumab, particularmente quando administrado concomitantemente com MTX, pode estar associado ao aumento das transaminases hepáticas, pelo que deve ter-se precaução ao considerar o tratamento de doentes com doença hepática ativa ou compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.8).

Hepatotoxicidade

Foram frequentemente notificados aumentos ligeiros e moderados, transitórios ou intermitentes das transaminases hepáticas com o tratamento com tocilizumab (ver secção 4.8). Quando foram utilizados fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) em associação com tocilizumab estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

Foram observadas com tocilizumab lesões hepáticas graves induzidas por fármacos, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia (ver secção 4.8). As lesões hepáticas graves ocorreram entre 2 semanas a mais de 5 anos após o início de tocilizumab. Foram notificados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante hepático. Os doentes devem ser aconselhados a procurar imediatamente ajuda médica caso tenham sinais e sintomas de lesão hepática.

Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com Avtozma em doentes com aumento de ALT ou AST $> 1,5 \times$ LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com ALT ou AST basal $> 5 \times$ LSN.

Nos doentes com AR, ACG, AIJs e AIJp deve monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. Para as alterações recomendadas, incluindo a descontinuação de Avtozma, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST > 3–5 x LSN, o tratamento com Avtozma deve ser interrompido.

Anomalias hematológicas

Após o tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em associação com MTX ocorreu diminuição na contagem número de neutrófilos e plaquetas (ver secção 4.8). Pode existir um risco aumentado de neutropenia em doentes tratados previamente com um fármaco antagonista do TNF.

Em doentes não tratados previamente com tocilizumab, não se recomenda o início do tratamento se os doentes tiverem uma CAN menor que $2 \times 10^9/l$. Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com Avtozma em doentes com uma baixa contagem de plaquetas (i.e. contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu l$). Não se recomenda a continuação do tratamento em doentes que apresentem uma CAN < $0,5 \times 10^9/l$ ou uma contagem de plaquetas < $50 \times 10^3/\mu l$.

A neutropenia grave pode estar associada a um risco aumentado de infeções graves, embora até à data não tenha existido, em ensaios clínicos com tocilizumab, uma associação clara entre a diminuição dos neutrófilos e a ocorrência de infeções graves.

Nos doentes com AR e ACG, devem monitorizar-se os neutrófilos e as plaquetas 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e a partir daí de acordo com a prática clínica habitual. Para as alterações de dose recomendadas com base na CAN e na contagem de plaquetas, ver secção 4.2.

Nos doentes com AIJs e AIJp, os neutrófilos e as plaquetas devem ser monitorizadas no momento da segunda administração, e a partir daí de acordo com as boas práticas clínicas (ver secção 4.2).

Parâmetros lipídicos

Em doentes tratados com tocilizumab observaram-se aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicéridos (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes não houve aumento dos índices aterogénicos e os aumentos do colesterol total responderam a tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

Para todos os doentes, a avaliação dos parâmetros lipídicos deve ser realizada 4 a 8 semanas após o início da terapêutica com Avtozma. Os doentes devem ser tratados de acordo com recomendações clínicas locais para gestão da dislipidemia.

Compromisso neurológico

Os médicos devem estar alerta para sintomas potencialmente indicativos de aparecimento de novas alterações desmielinizantes centrais. O potencial para desmielinização central com Avtozma é atualmente desconhecido.

Neoplasia maligna

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

Imunização

A vacinação com agentes vivos ou vivos atenuados não pode ser feita em simultâneo com o tratamento com Avtozma, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo aleatorizado em regime aberto, os doentes adultos com AR tratados com tocilizumab e MTX foram capazes de desenvolver uma resposta eficaz a ambas as vacinas pneumocócica polissacárida 23-valente e toxoide do tétano, que foi comparável à resposta observada em doentes a fazer apenas MTX. Recomenda-se que a vacinação seja atualizada de acordo com as atuais recomendações de vacinação em todos os doentes, particularmente nos doentes idosos ou pediátricos, antes do início da terapêutica com Avtozma. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapêutica com Avtozma deve estar de acordo com as atuais recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Risco cardiovascular

Os doentes com AR têm um aumento do risco de afeções cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (por exemplo, hipertensão, dislipidemia) geridos de acordo com as recomendações baseadas no padrão normal de cuidados.

Associação com antagonistas do TNF

Não existe experiência com o tratamento com Avtozma associado a fármacos antagonistas do TNF ou outras terapêuticas biológicas para doentes com AR. Não é recomendada a utilização de Avtozma com outros agentes biológicos.

ACG

Avtozma em monoterapia não deve ser utilizado para o tratamento de episódios de agudização graves uma vez que a eficácia não foi estabelecida neste contexto. Os glucocorticoides devem ser administrados de acordo com a avaliação médica e recomendações da prática clínica.

AIJs

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é um distúrbio grave, que coloca a vida em risco, que se pode desenvolver em doentes com AIJs. Tocilizumab não foi estudado em ensaios clínicos em doentes durante um episódio de SAM ativa.

Excipientes com efeito conhecido

Polissorbato

Cada seringa pré-cheia de 162 mg contém 0,2 mg de polissorbato.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Os doentes com alergia aos polissorbatos não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

A administração concomitante de uma dose única de 10 mg/kg de Avtozma com 10-25 mg MTX, uma vez por semana, não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao MTX.

A análise farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito de MTX, de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou de corticosteroides na depuração de tocilizumab em doentes com AR. Nos doentes com ACG, a dose cumulativa de corticosteroides não teve efeito sobre a exposição a tocilizumab.

A expressão de enzimas hepáticas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como a IL-6, que estimulam a inflamação crónica. Assim, a expressão do CYP450 pode ser invertida quando se introduz uma potente terapêutica inibidora das citocinas, tal como Avtozma.

Estudos *in vitro* de cultura de hepatócitos humanos demonstraram que a IL-6 causou uma redução da expressão enzimática do CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. O tratamento com tocilizumab normaliza a expressão destas enzimas.

Num estudo em doentes com AR, uma semana após uma dose única de tocilizumab, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) foram reduzidos em 57%, para um nível semelhante ou ligeiramente superior ao observado em indivíduos saudáveis.

Ao iniciar ou interromper tratamento com tocilizumab, os doentes que tomam medicamentos ajustados individualmente e metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo, metilprednisolona, dexametasona (com a possibilidade de síndrome de privação de glucocorticoides orais), atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenprocoumon, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepinas) devem ser monitorizados, pois pode haver necessidade de aumento de doses para

manter o efeito terapêutico. Dada a longa semivida ($t_{1/2}$) de eliminação, o efeito de tocilizumab na atividade enzimática do CYP450 pode persistir durante várias semanas após a interrupção da terapêutica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados de utilização de Avtozma em mulheres grávidas. Um estudo com alta dose em animais demonstrou um aumento do risco de aborto espontâneo / morte embrionária-fetal (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

Avtozma não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário.

Amamentação

Não se sabe se tocilizumab é excretado no leite materno humano. A excreção de Avtozma no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapêutica com Avtozma deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Avtozma para a mulher.

Fertilidade

Os dados não-clínicos disponíveis não sugerem um efeito na fertilidade durante o tratamento com Avtozma.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tocilizumab tem influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8, tonturas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança tem por base 4510 doentes expostos a tocilizumab em ensaios clínicos; a maioria destes doentes participou em estudos para a AR em adultos (n=4009), enquanto que a restante experiência provém de estudos para a ACG (n=149), AIJp (n=240) e AIJs (n=112). O perfil de segurança de tocilizumab para estas indicações mantém-se semelhante e não diferenciado.

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas foram infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, cefaleia, hipertensão e aumento de ALT.

As RAMs mais graves foram infeções graves, complicações de diverticulite e reações de hipersensibilidade.

Lista tabular de reações adversas

As RAMs de ensaios clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com tocilizumab com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais são listadas na Tabela 1 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) ou muito raros ($< 1/10\,000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Lista das RAMs ocorridas em doentes tratados com tocilizumab.

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Celulite, Pneumonia, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulite	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (fatal) ^{1,2,3}
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, Tonturas		
Afeções oculares		Conjuntivite		
Vasculopatias		Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dispneia		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite	Estomatite, Úlcera gástrica	
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por fármacos, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Doenças renais e urinárias			Nefrolitíase	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção	Edema periférico, Reação de hipersensibilidade		

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Exames complementares de diagnóstico		Elevação das transaminases hepáticas, Aumento de peso, Bilirrubina total aumentada*		

* Inclui aumentos observados durante a monitorização laboratorial de rotina (ver texto abaixo)

1 Ver secção 4.3

2 Ver secção 4.4

3 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em ensaios clínicos controlados. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95% calculado com base no número total de doentes expostos a TCZ em ensaios clínicos.

Utilização subcutânea

AR

A segurança de tocilizumab subcutâneo na AR inclui um estudo em dupla ocultação, controlado, multicêntrico, o SC-I. O SC-I foi um estudo de não inferioridade que comparou a eficácia e a segurança de tocilizumab 162 mg administrado todas as semanas *versus* 8 mg/kg intravenoso em 1262 doentes com AR. Todos os doentes receberam DMARDs não biológicos de base. A segurança e a imunogenicidade observadas para tocilizumab administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab intravenoso e não se observaram reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1). Observou-se uma maior frequência de reações no local da injeção nos grupos da formulação subcutânea, comparativamente com injeções subcutâneas de placebo nos grupos da formulação intravenosa.

Reações no local da injeção

Durante o período controlado de 6 meses, no SC-I, a frequência de reações no local da injeção foi de 10,1% (64/631) e 2,4% (15/631) para as injeções semanais de tocilizumab subcutâneo e de placebo subcutâneo (grupo intravenoso), respetivamente. A gravidade destas reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foi de ligeira a moderada. A maioria foi resolvida sem qualquer tratamento e nenhuma necessitou da descontinuação do fármaco.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I com tocilizumab de 6 meses controlado, ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ em 2,9% dos doentes na dose semanal subcutânea.

Não houve uma relação clara entre a diminuição na contagem de neutrófilos para valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ e a ocorrência de infeções graves.

Plaquetas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I de 6 meses com tocilizumab, nenhum dos doentes na dose semanal subcutânea apresentou uma diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I com tocilizumab de 6 meses controlado, ocorreu aumento de ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN em 6,5% e 1,4% dos doentes, respetivamente, na dose semanal subcutânea.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I com tocilizumab de 6 meses controlado, 19% dos doentes demonstraram aumentos sustentados do colesterol total para $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), com 9% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) na dose semanal subcutânea.

AIJs (SC)

O perfil de segurança de tocilizumab subcutâneo foi avaliado em 51 doentes pediátricos (1 a 17 anos de idade) com AIJs. Em geral, os tipos de reações adversas medicamentosas em doentes com AIJs foram semelhantes aos observados nos doentes com AR (ver secção Efeitos indesejáveis acima).

Infeções

A taxa de infeções em doentes com AIJs tratados com tocilizumab SC foi comparável à dos doentes com AIJs tratados com tocilizumab IV.

Reações no local de injeção (RLIs)

No estudo SC (WA28118), um total de 41,2% (21/51) dos doentes com AIJs desenvolveram RLIs com tocilizumab SC. As RLIs mais frequentes foram eritema, prurido, dor e inchaço no local da injeção. A maioria das RLIs notificadas foram eventos de Grau 1 e todas as RLIs notificadas foram não graves e nenhuma levou a que o doente tivesse de suspender o tratamento ou interromper a administração.

Alterações laboratoriais

No estudo SC aberto de 52 semanas (WA28118), ocorreu uma diminuição da contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 23,5% dos doentes tratados com tocilizumab SC. Ocorreu uma diminuição da contagem de plaquetas para menos de $100 \times 10^3/\mu l$ em 2% dos doentes tratados com tocilizumab SC. Ocorreu uma elevação da ALT ou AST para $\geq 3 \times$ LSN em 9,8% e 4,0% dos doentes tratados com tocilizumab SC, respetivamente.

Parâmetros lipídicos

No estudo SC aberto de 52 semanas (WA28118), 23,4% e 35,4%, respetivamente, dos doentes desenvolveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl em qualquer momento durante o tratamento do estudo.

AIJp (SC)

O perfil de segurança de tocilizumab subcutâneo também foi avaliado em 52 doentes pediátricos com AIJp. O total de doentes expostos a tocilizumab em toda a população com AIJp foi de 184,4 doentes-ano para tocilizumab IV e de 50,4 doentes-ano para tocilizumab SC. Em geral, o perfil de segurança observado nos doentes com AIJp foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab, com exceção das RLIs (ver Tabela 1). Um maior número de doentes com AIJp teve RLIs após injeção de tocilizumab SC, comparativamente aos adultos com AR.

Infeções

No estudo de tocilizumab SC, a taxa de infeções em doentes com AIJp tratados com tocilizumab SC foi comparável à dos doentes com AIJp tratados com tocilizumab IV.

Reações no local da injeção

Um total de 28,8% (15/52) dos doentes com AIJp tiveram RLIs com tocilizumab SC. Estas RLIs ocorreram em 44% dos doentes com peso corporal ≥ 30 kg comparativamente a 14,8% dos doentes com peso corporal abaixo dos 30 kg. As RLIs mais frequentes foram eritema no local da injeção, inchaço, hematoma, dor e prurido. Todas as RLIs notificadas foram eventos de Grau 1 não graves e nenhuma das RLIs levou a que o doente tivesse de suspender o tratamento ou interromper a administração.

Alterações laboratoriais

Durante a monitorização laboratorial de rotina em toda a população exposta a tocilizumab, ocorreu uma diminuição da contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 15,4% dos doentes tratados com tocilizumab SC. Ocorreu uma elevação da ALT ou AST para $\geq 3 \times$ LSN em 9,6% e 3,8% dos doentes tratados com tocilizumab SC, respetivamente. Nenhum dos doentes tratados com tocilizumab SC apresentou uma diminuição da contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Parâmetros lipídicos

No estudo SC, 14,3% e 12,8% dos doentes, respetivamente, desenvolveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl em qualquer momento durante o tratamento do estudo.

ACG (SC)

A segurança de tocilizumab subcutâneo foi estudada num estudo de Fase III (WA28119) com 251 doentes com ACG. A duração total de exposição doentes-ano em toda a população tratada com tocilizumab foi de 138,5 doentes-ano durante a fase do estudo, em dupla ocultação, controlada por placebo a 12 meses. O perfil de segurança global observado nos grupos de tratamento com tocilizumab foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab (ver Tabela 1).

Infeções

A taxa de infeções/infeções graves no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab (200,2/9,7 acontecimentos por 100 doentes-ano) *versus* os grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas (156,0/4,2 acontecimentos por 100 doentes-ano) e placebo associado a um regime de redução progressiva durante 52 semanas (210,2/ 12,5 acontecimentos por 100 doentes-ano) foi equilibrada.

Reações no local da injeção

No grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo, um total de 6% dos doentes (6/100) notificaram uma reação adversa ocorrida no local da injeção subcutânea. Não foi notificada nenhuma reação adversa grave no local da injeção ou que necessitasse de descontinuação do tratamento.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 4% dos doentes do grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo. Isto não foi observado em nenhum dos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Plaquetas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, um doente (1%, 1/100) no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo teve uma ocorrência transitória única de diminuição na contagem de plaquetas para $<100 \times 10^3 / \mu l$ sem acontecimentos hemorrágicos associados. Não foi observada diminuição na contagem de plaquetas para menos de $100 \times 10^3 / \mu l$ em nenhum dos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, ocorreu aumento de ALT $\geq 3 \times$ LSN em 3% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente a 2% no grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas e nenhum no grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas. Ocorreu aumento de AST $> 3 \times$ LSN em 1% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente a nenhum doente nos grupos placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, 34% dos doentes demonstraram aumento sustentado do colesterol total para $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo.

Utilização intravenosa

AR

A segurança de tocilizumab foi estudada em 5 ensaios de Fase III, controlados, em dupla ocultação e nos seus períodos de extensão.

A população *all control* inclui todos os doentes das fases em dupla ocultação de cada estudo principal, desde a aleatorização até à primeira alteração do regime de tratamento ou até se atingirem dois anos. O período de controlo em 4 dos estudos foi de 6 meses e, em 1 estudo, foi de até 2 anos. Nos estudos controlados em dupla ocultação, 774 doentes receberam tocilizumab 4 mg/kg em associação com MTX, 1870 doentes receberam tocilizumab 8 mg/kg em associação com MTX ou outros DMARDs e 288 doentes receberam tocilizumab 8 mg/kg em monoterapia.

A população *all exposure* inclui todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tocilizumab, quer no período em dupla ocultação controlado, quer na fase de extensão dos estudos em regime aberto. Dos 4009 doentes nesta população, 3577 receberam tratamento durante pelo menos 6 meses, 3296 durante pelo menos um ano, 2806 receberam tratamento durante pelo menos 2 anos e 1222 durante 3 anos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Nos estudos de 6 meses controlados, a taxa de todas as infeções notificadas com tocilizumab 8 mg/kg mais tratamento com DMARD foi de 127 acontecimentos por 100 doentes-ano, comparativamente a 112 acontecimentos por 100 doentes-ano no grupo com placebo mais DMARD. Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de infeções com tocilizumab foi de 108 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano.

Nos estudos clínicos de 6 meses controlados, a taxa de infeções graves com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs foi de 5,3 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano, comparativamente a 3,9 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano no grupo com placebo mais DMARD. No estudo em monoterapia, a taxa de infeções graves foi de 3,6 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo tocilizumab e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

Em toda a população exposta, a taxa global de infeções graves foi de 4,7 acontecimentos por 100 doentes-ano. As infeções graves notificadas, algumas com desenlace fatal, incluíram pneumonia, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sépsis e artrite bacteriana. Também foram notificados casos de infeções oportunistas.

Doença pulmonar intersticial

Uma função pulmonar comprometida pode aumentar o risco de ocorrência de infeções. Foram notificados na pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais resultaram em morte.

Perfuração gastrointestinal

Durante os 6 meses de ensaios clínicos controlados, a taxa global de perfuração gastrointestinal com terapêutica com tocilizumab foi de 0,26 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de perfuração gastrointestinal foi de 0,28 acontecimentos por 100 doentes-ano. Os casos de perfuração gastrointestinal com tocilizumab foram primariamente notificados como complicações de diverticulite, incluindo peritonite purulenta generalizada, perfuração gastrointestinal inferior, fístula e abscesso.

Reações associadas à perfusão

Nos ensaios de 6 meses controlados foram notificados acontecimentos adversos associados à perfusão (acontecimentos selecionados ocorridos durante ou no período de 24 horas após a perfusão) por 6,9% dos doentes no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD e por 5,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARD. Os acontecimentos notificados durante a perfusão foram principalmente episódios de

hipertensão; os acontecimentos notificados no período de 24 horas após o final da perfusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção cutânea, urticária). Estes acontecimentos não foram limitadores do tratamento.

A taxa de reações anafiláticas (ocorrendo num total de 6/3778 doentes, 0,2%) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, comparativamente à dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento foram notificadas num total de 13 dos 3778 doentes (0,3%) tratados com tocilizumab durante os estudos clínicos controlados e abertos. Estas reações foram geralmente observadas durante a segunda à quinta perfusão de tocilizumab (ver secção 4.4). Foi notificada anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumab intravenoso após a autorização de introdução no mercado (ver secção 4.4).

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 3,4% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a < 0,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARDs. Aproximadamente metade dos doentes que desenvolveram uma $CAN < 1 \times 10^9/l$ fizeram-no nas 8 semanas após o início da terapêutica. Em 0,3% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs foram notificados decréscimos para valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$. Foram notificadas infeções com neutropenia.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem dos neutrófilos permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Plaquetas

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição na contagem de plaquetas para valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ em 1,7% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a < 1% no grupo placebo mais DMARDs. Estes decréscimos ocorreram sem acontecimentos hemorrágicos associados.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem das plaquetas permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Muito raramente ocorreram notificações de pancitopenia em contexto de pós-comercialização.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante os ensaios de 6 meses controlados foram observados aumentos transitórios de ALT/AST > 3 x LSN em 2,1% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, comparativamente a 4,9% dos doentes tratados com MTX, e 6,5% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a 1,5% dos doentes no grupo placebo com DMARDs.

A adição de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo, MTX) à monoterapia com tocilizumab resultou numa maior frequência destes aumentos. Foram observados aumentos de ALT/AST > 5 x LSN em 0,7% dos doentes com tocilizumab em monoterapia e em 1,4% dos doentes com tocilizumab mais DMARD, a maioria dos quais descontinuaram permanentemente o tratamento com tocilizumab. Durante o período controlado em dupla ocultação, a incidência de bilirrubina indireta acima do limite superior normal, recolhida como um parâmetro laboratorial de rotina, foi de 6,2% em doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg + DMARD. Um total de 5,8% dos doentes apresentou um aumento da bilirrubina indireta > 1 a 2 x o LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x o LSN.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência do aumento de ALT/AST permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Parâmetros lipídicos

Durante os ensaios de 6 meses controlados, foram frequentemente notificados aumentos dos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL e/ou colesterol HDL. Com monitorização laboratorial de rotina, verificou-se que, em aproximadamente 24% dos doentes a receber tocilizumab em ensaios clínicos, houve um aumento sustentado do colesterol total para $\geq 6,2$ mmol/l, com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1$ mmol/l. Os aumentos nos parâmetros lipídicos responderam ao tratamento com fármacos redutores dos lípidos. Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência dos aumentos dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios de 6 meses controlados.

Neoplasias malignas

Os dados clínicos são insuficientes para avaliar a potencial incidência de neoplasia maligna após exposição ao tocilizumab. Encontram-se a decorrer avaliações de segurança a longo prazo.

Reações na pele

Após a comercialização, ocorreram notificações raras de Síndrome de Stevens-Johnson.

Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos anti-tocilizumab durante o tratamento com tocilizumab. Pode observar-se correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre sobredosagem com tocilizumab são limitados. Foi notificado um caso de sobredosagem acidental, em que um doente com mieloma múltiplo recebeu uma dose única de 40 mg/kg administrada intravenosamente. Não se observaram reações adversas.

Não se observaram reações adversas graves em voluntários saudáveis que receberam uma dose única até 28 mg/kg, embora se tenha observado neutropenia limitadora de dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes imunossupressores, Inibidores da interleucina; Código ATC: L04AC07.

Avtozma é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

Tocilizumab liga-se especificamente aos recetores IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab demonstrou inibir a sinalização mediada por sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, monócitos e fibroblastos. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como ativação das células T, indução da secreção de imunoglobulinas, indução de síntese de proteínas hepáticas de

fase aguda e estimulação da hematopoiese. A IL-6 tem sido implicada na patogénese de doenças, incluindo patologias inflamatórias, osteoporose e neoplasia.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos com tocilizumab observou-se um rápido decréscimo da PCR, da velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VSE), da seroproteína A amiloide (SAA) e do fibrinogénio. De forma consistente com o efeito nos reagentes de fase aguda, o tratamento com tocilizumab foi associado à diminuição na contagem de plaquetas dentro do intervalo normal. Com tocilizumab observou-se um aumento dos níveis de hemoglobina através da diminuição dos efeitos da IL-6 na secreção hepática de hepcidina com o consequente aumento da disponibilidade de ferro. Em doentes tratados com tocilizumab, observou-se o decréscimo dos níveis da PCR para valores dentro dos intervalos normais logo à semana 2, tendo-se estes decréscimos mantido durante o tratamento.

No estudo clínico WA28119 para a ACG, foram observados decréscimos rápidos semelhantes da PCR e da VSE em conjunto com aumentos ligeiros na concentração corpuscular média da hemoglobina. A administração de doses de tocilizumab intravenosas de 2 a 28 mg/kg e subcutâneas de 81 a 162 mg a indivíduos saudáveis, reduz a contagem absoluta dos neutrófilos para o seu mínimo, 2 a 5 dias após a administração. Seguidamente, a recuperação dos neutrófilos para valores basais ocorreu de uma forma dependente da dose.

Os doentes demonstraram uma diminuição comparável (a indivíduos saudáveis) da contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumab (ver secção 4.8).

Utilização subcutânea

AR

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab administrado por via subcutânea no alívio dos sinais e sintomas da AR e na resposta radiográfica foi avaliada em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados e multicêntricos. No Estudo I (SC-I) os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, moderada a grave, de acordo com os critérios ACR, e que no início tinham pelo menos quatro articulações dolorosas e quatro tumefactas. Todos os doentes receberam DMARDs não biológicos de base. No Estudo II (SC-II) os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, moderada a grave, de acordo com os critérios ACR, e que tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas, no início do estudo.

A passagem da administração intravenosa de 8 mg/kg de 4 em 4 semanas para a administração subcutânea de 162 mg uma vez por semana irá alterar a exposição do fármaco nos doentes. A dimensão varia com o peso corporal do doente (superior em doentes com peso corporal baixo e inferior em doentes com peso corporal alto), mas a resposta clínica é consistente com a observada nos doentes tratados por via intravenosa.

Resposta Clínica

O estudo SC-I avaliou doentes com AR ativa, moderada a grave, que tinham uma resposta clínica inadequada à sua terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs, dos quais aproximadamente 20% tinham história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor do TNF. No SC-I, 1262 doentes foram aleatorizados de 1:1 para receber tocilizumab 162 mg por via subcutânea semanalmente ou tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa de quatro em quatro semanas em associação com DMARDs não biológicos. O objetivo primário no estudo foi a diferença na proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24. Os resultados do estudo SC-I estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Respostas ACR no estudo SC-I (% de doentes) na Semana 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg semanal + DMARD N=558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 Semana 24	69,4%	73,4%
Diferença ponderada (95% IC)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 Semana 24	47,0%	48,6%
Diferença ponderada (95% IC)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 Semana 24	24,0%	27,9%
Diferença ponderada (95% IC)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = População por Protocolo

Os doentes no estudo SC-I tinham um *Disease Activity Score* (DAS28) médio na linha de base de 6,6 e 6,7 nos grupos subcutâneo e intravenoso, respetivamente. Na semana 24, observou-se uma redução significativa a partir da linha de base (melhoria média) no DAS28 de 3,5 em ambos os grupos de tratamento e uma proporção comparável de doentes tinha atingido remissão clínica do DAS28 (DAS28 < 2,6) nos grupos subcutâneo (38,4%) e intravenoso (36,9%).

Resposta radiográfica

A resposta radiográfica de tocilizumab administrado por via subcutânea foi avaliada num estudo em dupla ocultação, controlado, multicêntrico, em doentes com AR ativa (SC-II). O estudo SC-II avaliou doentes com AR ativa, moderada a grave, que tinham uma resposta clínica inadequada à sua terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs, dos quais aproximadamente 20% tinham uma história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor do TNF. Os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, de acordo com os critérios ACR, e que tinham pelo menos 8 articulações dolorosas e 6 tumefactas, no início do estudo. No SC-II, 656 doentes foram aleatorizados de 2:1 para tocilizumab 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas ou placebo, em associação com DMARDs não biológicos.

No estudo SC-II, a inibição do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração a partir da linha de base no índice médio de Sharp / van der Heijde total modificado (mTSS). Na semana 24, a inibição do dano estrutural foi demonstrada com progressão radiográfica significativamente menor nos doentes a receber tocilizumab por via subcutânea, comparativamente ao placebo (média do mTSS de 0,62 vs. 1,23; p = 0,0149 (van Elteren)). Estes resultados são consistentes com os observados em doentes tratados com tocilizumab por via intravenosa.

No estudo SC-II, observou-se um ACR20 de 60,9%, um ACR50 de 39,8% e um ACR70 de 19,7% na semana 24, em doentes tratados com tocilizumab por via subcutânea de 2 em 2 semanas *versus* um ACR20 de 31,5%, ACR50 de 12,3% e ACR70 de 5,0% para placebo. Na linha de base, os doentes apresentavam um DAS28 médio de 6,7 no grupo subcutâneo e 6,6 no grupo placebo. Na semana 24 observou-se uma redução significativa a partir da linha de base no DAS28 de 3,1 no grupo subcutâneo e de 1,7 no grupo placebo, e observou-se DAS28 < 2,6 em 32,0% no grupo subcutâneo e em 4,0% no grupo placebo.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

No estudo SC-I, a diminuição média do HAQ-DI a partir da linha de base até à semana 24 foi 0,6 em ambos os grupos subcutâneo e intravenoso. A proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica relevante no HAQ-DI na semana 24 (variação a partir da linha de base de $\geq 0,3$ unidades) foi também comparável no grupo subcutâneo (65,2%) *versus* o grupo intravenoso (67,4%), com uma diferença ponderada em proporções de -2,3% (IC 95%: -8,1; 3,4). No inquérito de saúde SF-36, a variação média a partir da linha de base na semana 24 no índice do componente mental foi 6,22 para o grupo

subcutâneo e 6,54 para o grupo intravenoso; para o índice do componente físico foi também semelhante com 9,49 para o grupo subcutâneo e 9,65 para o grupo intravenoso.

No estudo SC-II, a diminuição média do HAQ-DI a partir da linha de base até à semana 24 foi significativamente superior em doentes tratados com tocilizumab subcutâneo de 2 em 2 semanas (0,4) *versus* placebo (0,3). A proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica relevante no HAQ-DI na semana 24 (variação a partir da linha de base de $\geq 0,3$ unidades) foi superior para tocilizumab subcutâneo de 2 em 2 semanas (58%) *versus* placebo (46,8%). O SF-36 (variação média nos índices do componente mental e físico) foi significativamente superior no grupo de tocilizumab subcutâneo (6,5 e 5,3) *versus* placebo (3,8 e 2,9).

AIJs (SC)

Eficácia clínica

Foi realizado um estudo de farmacocinética-farmacodinâmica e segurança (WA28118), de 52 semanas, aberto, multicêntrico, em doentes pediátricos com AIJs, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea adequada de tocilizumab que atinge um perfil de farmacocinética-farmacodinâmica e de segurança comparável ao regime IV.

Os doentes elegíveis receberam uma dose de tocilizumab de acordo com o peso corporal. Doentes com peso corporal ≥ 30 kg (n = 26) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab semanalmente e doentes com peso corporal inferior a 30 kg (n = 25) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab de 10 em 10 dias (n = 8) ou de 2 em 2 semanas (n = 17), durante 52 semanas. Destes 51 doentes, 26 (51%) eram doentes sem experiência prévia com tocilizumab e 25 (49%) tinham recebido tocilizumab IV e transitaram para tocilizumab SC no início do estudo.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que tocilizumab SC melhorou todos os parâmetros exploratórios de eficácia, incluindo a pontuação da atividade da artrite juvenil [*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71] em doentes sem exposição prévia a tocilizumab e manteve todos os parâmetros exploratórios de eficácia nos doentes que transitaram do tratamento com tocilizumab IV para tocilizumab SC ao longo de todo o estudo, para doentes em ambos os grupos de peso corporal (inferior a 30 kg e ≥ 30 kg).

AIJp (SC)

Foi realizado um estudo de farmacocinética-farmacodinâmica e segurança, de 52 semanas, aberto, multicêntrico, em doentes pediátricos com AIJp, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea adequada de tocilizumab que atinge um perfil de farmacocinética-farmacodinâmica e de segurança comparável ao regime IV.

Os doentes elegíveis receberam uma dose de tocilizumab de acordo com o peso corporal. Doentes com peso corporal ≥ 30 kg (n = 25) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab de 2 em 2 semanas e doentes com peso corporal inferior a 30 kg (n = 27) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab de 3 em 3 semanas, durante 52 semanas. Destes 52 doentes, 37 (71%) eram doentes sem experiência prévia com tocilizumab e 15 (29%) tinham recebido tocilizumab IV e transitaram para tocilizumab SC no início do estudo.

Os regimes de tocilizumab SC de 162 mg de 3 em 3 semanas para doentes com peso corporal inferior a 30 kg e de 162 mg de 2 em 2 semanas para doentes com peso corporal ≥ 30 kg proporcionam, respetivamente, exposição farmacocinética e respostas farmacodinâmicas para suportar resultados de eficácia e segurança semelhantes aos atingidos com os regimes de tocilizumab IV aprovados para a AIJp.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que tocilizumab SC melhorou a mediana da pontuação da atividade da artrite juvenil [*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71] em doentes sem exposição prévia a tocilizumab, e manteve a mediana da JADAS-71 nos doentes que transitaram do tratamento com tocilizumab IV para SC ao longo de todo o estudo, para doentes em ambos os grupos de peso corporal (inferior a 30 kg e ≥ 30 kg).

ACG (SC)

Eficácia clínica

O estudo WA28119 foi um estudo de superioridade, de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de tocilizumab em doentes com ACG.

Duzentos e cinquenta e um (251) doentes com início de novo de ACG ou com episódios de agudização de ACG foram incluídos e distribuídos por um dos quatro braços de tratamento. O estudo consistiu num período de ocultação com a duração de 52 semanas (Parte 1), seguido de uma extensão em regime aberto com a duração de 104 semanas (Parte 2). O objetivo da Parte 2 foi descrever a segurança a longo prazo e a manutenção da eficácia após 52 semanas de tratamento com tocilizumab, avaliar a taxa de recidiva e a necessidade de tratamento com tocilizumab para além das 52 semanas, e obter conhecimento sobre o potencial efeito de tocilizumab como poupador de esteroides a longo prazo.

Foram comparados dois regimes de tocilizumab por via subcutânea (162 mg uma vez por semana e 162 mg de 2 em 2 semanas) com dois grupos controlo diferentes com placebo, aleatorizados em 2:1:1:1.

Todos os doentes receberam terapêutica de base com glucocorticoides (prednisona). Os grupos tratados com tocilizumab e um dos grupos tratados com placebo seguiram um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, enquanto o outro grupo tratado com placebo seguiu um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica corrente.

A duração da terapêutica com glucocorticoides durante o período de selecção e antes de tocilizumab (ou placebo) ser iniciado, foi semelhante nos 4 grupos de tratamento (ver Tabela 3).

Tabela 3. Duração da terapêutica com corticosteroides durante o período de selecção no Estudo WA28119

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiv a de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Duração (dias)				
Média (desvio-padrão)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Máx	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Foi atingido o objetivo primário de eficácia, avaliado em função da proporção de doentes que à semana 52 atingiram uma remissão sustentada livre de esteroides com tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas comparativamente a placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas (Tabela 4).

O principal objetivo secundário de eficácia, também baseado na proporção de doentes que à semana 52 atingiram uma remissão sustentada, comparando tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas com placebo associado a um regime de redução progressiva prednisona durante 52 semanas, também foi atingido (Tabela 4).

Foi observado um efeito terapêutico superior estatisticamente significativo a favor de tocilizumab relativamente a placebo em se atingir remissão mantida livre de esteroides à semana 52 com tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, comparativamente a placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, e a placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas.

A percentagem de doentes a atingir remissão sustentada à semana 52 é apresentada na Tabela 4.

Objetivos secundários

A avaliação do tempo até à ocorrência de uma primeira agudização de ACG mostrou um risco de recidiva significativamente menor para o grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente aos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, e para o grupo de tocilizumab subcutâneo de 2 em 2 semanas comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (quando comparados com um nível de significância de 0,01). Nos doentes que entraram no ensaio com episódios de agudização de ACG bem como naqueles com início de novo da doença, a dose semanal de tocilizumab subcutâneo também mostrou uma diminuição clinicamente relevante no risco de recidiva comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (Tabela 4).

Dose cumulativa de glucocorticoides

A dose cumulativa de prednisona à semana 52 foi significativamente mais baixa nos dois grupos com doses de tocilizumab comparativamente aos dois grupos de placebo (Tabela 4). Numa análise separada de doentes que receberam prednisona de resgate para tratar episódios de agudização de ACG durante as primeiras 52 semanas, a dose cumulativa de prednisona variou consideravelmente. A mediana da dose utilizada em doentes que necessitaram de resgate nos grupos de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas foram 3129,75 mg e 3847 mg, respetivamente. Ambas foram consideravelmente mais baixas do que nos grupos placebo associados a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e 52 semanas, de 4023,5 mg e 5389,5 mg, respetivamente.

Tabela 4. Resultados de eficácia do Estudo WA28119

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Objetivo primário				
****Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Objetivo secundário principal				
Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41;60,41)

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Outros objetivos secundários				
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09;1,42)
<i>Dose cumulativa de glucocorticoides (mg)</i>	3296,00	NA	1862,00*	1862,00*
<i>Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26²)</i>	NA	3817,50	1862,00*	1862,00*
<i>Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52²)</i>				
Objetivos exploratórios				
Taxa anualizada de recidiva, Semana 52 [§] Média (desvio-padrão)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (limite de significância para os testes de superioridade dos objetivos primário e secundário principal)

***Valor de p descritivo <0,005

****Episódio de agudização: recorrência de sinais ou sintomas de ACG e/ou VSE ≥30 mm/h – necessário aumento na dose de prednisona

Remissão: ausência de episódios de agudização e normalização da PCR

Remissão mantida: remissão desde a semana 12 à semana 52 – os doentes devem aderir ao regime de redução progressiva de prednisona definido no protocolo

¹ análise do tempo (em dias) entre a remissão clínica e o primeiro episódio de agudização da doença

² os valores de p são determinados utilizando a análise Van Elteren para dados não paramétricos

[§] não foi realizada análise estatística NA = Não aplicável

HR = *Hazard Ratio* (taxa de risco)

IC = Intervalo de Confiança

Resultados de qualidade de vida

No estudo WA28119, os resultados SF-36 foram separados nas pontuações sumárias dos componentes físicos e mentais (PCF e PCM, respetivamente). A alteração média da PCF desde a linha de base até à semana 52 foi superior (mostrando uma melhoria superior) nos grupos com doses de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas [4,10; 2,76, respetivamente] comparativamente aos dois grupos placebo [placebo + 26 semanas; -0,28, placebo + 52 semanas; -1,49], apesar de apenas a comparação entre o grupo que fez a dose semanal de tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e o grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas (5,59, IC 99%: 8,6; 10,32) ter mostrado uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0024$). Para a PCM, a alteração média desde a linha de base até à semana 52 nos grupos com doses de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas [7,28; 6,12, respetivamente] foi superior quando comparada com o grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas [2,84] (apesar das diferenças não terem sido estatisticamente significativas [valor de $p=0,0252$ para o regime semanal, $p=0,1468$ para o regime de 2 em 2 semanas]) e semelhante ao grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas [6,67].

A Avaliação Global do doente relativa à atividade da doença foi avaliada por uma Escala Analógica Visual Analógica (EVA) de 0-100mm. A alteração média na EVA global do doente desde a linha de base até à semana 52 foi inferior (mostrando maior melhoria) nos grupos com doses de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas [-19,0; -25,3; respetivamente] relativamente a ambos os grupos placebo [placebo + 26 semanas -3,4; placebo + 52 semanas -7,2] apesar de apenas o grupo de tocilizumab de 2 em 2 semanas com regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas ter mostrado uma diferença estatisticamente significativa comparativamente a placebo [placebo com regime de redução progressiva durante 26 semanas $p=0,0059$; e placebo com regime de redução progressiva durante 52 semanas $p=0,0081$].

As alterações na escala de fadiga FACIT desde a linha de base até à semana 52 foram calculadas para todos os grupos. A alteração média das pontuações [desvio-padrão] foram as seguintes: 5,61 [10,115] para tocilizumab semanalmente + 26 semanas, 1,81 [8,836] para tocilizumab de 2 em 2 semanas + 26 semanas, 0,26 [10,702] para placebo + 26 semanas e -1,63 [6,753] para placebo + 52 semanas.

As alterações nas pontuações EQ5D desde a linha de base até à semana 52 foram 0,10 [0,198] para tocilizumab semanal + 26 semanas, 0,05 [0,215] para tocilizumab de 2 em 2 semanas + 26 semanas, 0,07 [0,293] para placebo + 26 semanas e -0,02 [0,159] para placebo + 52 semanas.

Pontuações elevadas indicam uma melhoria na escala de fadiga FACIT e no EQ5D.

Utilização intravenosa

AR

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab no alívio de sinais e sintomas da AR foi avaliada em cinco estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação. Foram incluídos nos estudos I-V doentes ≥ 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e que na linha de base tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas.

No Estudo I, tocilizumab em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com outros DMARDs vs. placebo e outros DMARDs. O objetivo primário de cada um dos cinco estudos foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20 à semana 24.

O Estudo I avaliou 673 doentes que não tinham sido tratados com MTX nos seis meses prévios à aleatorização e que não tinham descontinuado tratamento prévio com MTX devido a efeitos tóxicos

cl clinicamente importantes ou ausência de resposta. A maioria dos doentes (67%) não tinha tido exposição prévia a MTX. De quatro em quatro semanas foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab em monoterapia. O grupo comparador era MTX semanal (doses tituladas de 7,5 mg a um máximo de 20 mg por semana, durante um período de oito semanas).

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1.196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos coprimários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

O Estudo III avaliou 623 doentes com resposta clínica inadequada ao MTX. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

O Estudo IV avaliou 1.220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs em doses estáveis.

O Estudo V avaliou 499 doentes com resposta clínica inadequada ou intolerância a uma ou mais terapêuticas antagonistas do TNF. A terapêutica antagonista do TNF foi descontinuada antes da aleatorização. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

Resposta clínica

Em todos os estudos, aos 6 meses, os doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg apresentaram taxas de resposta ACR 20, 50, 70 superiores e estatisticamente significativas, comparativamente ao controlo (Tabela 5). No estudo I, a superioridade de tocilizumab 8 mg/kg foi demonstrada *versus* o comparador ativo MTX.

Independentemente da presença de fator reumatoide, idade, género, raça, número de tratamentos prévios ou estado da doença, o efeito do tratamento nos doentes foi semelhante. O início de ação foi rápido (logo à semana 2) e a magnitude da resposta continuou a melhorar com a duração do tratamento. Foram observadas respostas continuamente sustentadas durante mais de 3 anos nos estudos de extensão I-V em regime aberto.

Nos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, notaram-se melhorias significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR, incluindo: contagem de articulações dolorosas e tumefactas; avaliação global dos doentes e do médico; índice de incapacidade; avaliação da dor e da PCR, comparativamente a doentes a receber placebo mais MTX ou outros DMARDs em todos os estudos.

Nos estudos I – V, os doentes apresentavam uma pontuação média de atividade da doença inicial (*Disease Activity Score* (DAS28)) de 6,5 – 6,8. Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma redução significativa no DAS28 a partir da linha de base (melhoria média) de 3,1 – 3,4, comparativamente aos doentes no grupo controlo (1,3 – 2,1). A proporção de doentes que atingiu remissão clínica DAS28 (DAS28 < 2,6) à semana 24 foi significativamente maior nos doentes a receber tocilizumab (28 – 34%), comparativamente a 1 – 12% nos doentes do grupo controlo. No estudo II, 65% dos doentes atingiram um DAS28 < 2,6 à semana 104, comparativamente a 48% às 52 semanas e a 33% dos doentes à semana 24.

Numa análise coletiva dos estudos II, III e IV, a proporção de doentes no grupo tratado com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD vs. o grupo tratado com tocilizumab 4 mg/kg mais DMARD que atingiram uma resposta ACR 20, 50 e 70 foi significativamente superior (59% vs. 50%, 37% vs. 27%,

18% vs. 11%, respetivamente) ($p < 0,03$). De forma semelhante, a proporção de doentes que atingiram uma remissão DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) no grupo tratado com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD foi significativamente superior à dos doentes tratados com tocilizumab 4 mg/kg mais DMARD (31% vs. 16%, respetivamente) ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Respostas ACR em estudos controlados com placebo/MTX/DMARDs (% de doentes)

	Estudo I AMBITION		Estudo II LITHE		Estudo III OPTION		Estudo IV TOWARD		Estudo V RADIATE	
Semana	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

** - $p < 0,01$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Resposta clínica major

Após 2 anos de tratamento com tocilizumab mais MTX, 14% dos doentes atingiram uma resposta clínica major (manutenção de uma resposta ACR70 durante 24 semanas ou mais).

Resposta radiográfica

No Estudo II, realizado em doentes com uma resposta inadequada a MTX, a inibição do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa pela alteração no índice de Sharp modificado e seus componentes, o índice de erosão e o índice de estreitamento da entrelinha articular. A inibição do dano articular estrutural foi demonstrada através de uma progressão radiográfica significativamente menor nos doentes a receber tocilizumab, comparativamente ao controlo (Tabela 6).

No Estudo de extensão II em regime aberto, a inibição da progressão do dano articular estrutural nos doentes tratados com tocilizumab mais MTX foi mantida no segundo ano de tratamento. À semana 104 a variação média do índice de Sharp-Genant total relativamente ao valor basal foi significativamente menor nos doentes aleatorizados para tocilizumab 8 mg/kg mais MTX ($p < 0,0001$), comparativamente aos doentes que foram aleatorizados para placebo mais MTX.

Tabela 6. Alterações radiográficas médias durante 52 semanas no Estudo II

	PBO + MTX (+TCZ a partir da semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Índice de Sharp-Genant total	1,13	0,29*
Índice de erosão	0,71	0,17*
Índice de EEA	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Após 1 ano de tratamento com tocilizumab mais MTX, 85% dos doentes (n=348) não tiveram progressão do dano articular estrutural, tal como definido por uma variação no Índice de Sharp Total de zero ou menos, comparativamente a 67% dos doentes tratados com placebo mais MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Este permaneceu consistente após 2 anos de tratamento (83%; n=353). Noventa e três por cento (93%; n=271) dos doentes não tiveram progressão entre a semana 52 e a semana 104.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma melhoria de todos os resultados notificados por doentes (questionários *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), *Short Form-36* e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*). Foram observadas melhorias estatisticamente significativas nas pontuações do HAQ-DI em doentes tratados com tocilizumab, comparativamente a doentes tratados com DMARDs. Durante o período em regime aberto do Estudo II, a melhoria da função física foi mantida durante até 2 anos. À Semana 52, a variação média no HAQ-DI foi -0,58 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX, comparativamente a -0,39 no grupo placebo mais MTX. A variação média no HAQ-DI foi mantida à Semana 104 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

À semana 24 observaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina com tocilizumab, comparativamente a DMARDs ($p < 0,0001$). Os níveis médios de hemoglobina aumentaram à semana 2 e permaneceram dentro do intervalo normal até à semana 24.

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

O estudo VI (WA19924), um estudo de 24 semanas em dupla ocultação que comparou tocilizumab em monoterapia com adalimumab em monoterapia, avaliou 326 doentes com AR intolerantes ao MTX ou em que o tratamento continuado com MTX foi considerado inadequado (incluindo respondedores inadequados ao MTX). Os doentes no braço de tocilizumab receberam uma perfusão de tocilizumab (8 mg/kg) intravenoso (IV) a cada 4 semanas (q4w) e uma injeção subcutânea (SC) de placebo a cada 2 semanas (q2w). Os doentes no braço de adalimumab receberam uma injeção SC de adalimumab (40 mg) q2w mais uma perfusão de placebo IV q4w.

Foi observado um efeito de tratamento superior e estatisticamente significativo a favor de tocilizumab, em relação ao adalimumab, no controlo da atividade da doença, da linha basal à semana 24, para o objetivo primário de alteração no DAS28 e para todos os objetivos secundários (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de Eficácia do Estudo VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valor p ^(a)
Objetivo Primário – Variação Média da Linha basal à Semana 24			
DAS28 (Média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (IC 95%)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Objetivos Secundários – Percentagem de Respondedores à Semana 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Resposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Resposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Resposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

a Valor de p ajustado por região e duração da AR para todos os objetivos e adicionalmente para o valor basal de todos os objetivos contínuos.

b Imputação de não-respondedor usada para os dados em falta. Multiplicidade controlada com o uso do Procedimento de Bonferroni-Holm.

O perfil global de acontecimentos adversos clínicos foi semelhante entre tocilizumab e adalimumab. A proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi distribuída entre os grupos de tratamento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Os tipos de reações adversas medicamentosas no braço de tocilizumab foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab e as reações adversas medicamentosas foram notificadas com uma frequência semelhante, comparadas com a Tabela 1. Foram notificadas infeções e infestações com uma maior incidência no braço de tocilizumab (48% vs. 42%), sem diferença na incidência de infeções graves (3,1%). Ambos os tratamentos em estudo induziram o mesmo padrão de alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança (diminuição na contagem de neutrófilos e plaquetas, elevação de ALT, AST e lípidos), no entanto, a magnitude das alterações e frequência de alterações mais marcadas foi superior com tocilizumab comparativamente a adalimumab. Quatro (2,5%) doentes no braço de tocilizumab e dois (1,2%) doentes no braço de adalimumab sofreram diminuição na contagem de neutrófilos de grau CTC (critério de terminologia comum) 3 ou 4. Onze (6,8%) doentes no braço de tocilizumab e cinco (3,1%) doentes no braço de adalimumab sofreram aumentos de ALT de grau CTC 2 ou superior. O aumento médio de LDL a partir da linha basal foi de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) para doentes no braço de tocilizumab e 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para doentes no braço de adalimumab. A segurança observada no braço de tocilizumab foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab e não foram observadas reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de tocilizumab é caracterizada por uma eliminação não linear, a qual é uma combinação de depuração linear e de eliminação Michaelis-Menten. A parte não linear da eliminação de tocilizumab leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteram com o tempo. Devido à dependência da depuração total nas concentrações séricas de tocilizumab, o tempo de semivida de tocilizumab também é dependente da concentração e varia dependendo do nível de concentração sérica. A análise farmacocinética populacional em qualquer população de doentes testada até à data indica não existir relação entre a depuração aparente e a presença de anticorpos anti-fármaco.

AR

Utilização intravenosa

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 3552 doentes com AR tratados com uma perfusão de uma hora de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab, de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas ou com 162 mg de

tocilizumab administrados por via subcutânea uma vez por semana ou de 2 em 2 semanas, durante 24 semanas.

Os seguintes parâmetros (média previsível $\pm$ DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, concentração mínima ($C_{\min.}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ e concentração máxima ($C_{\max.}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ e os rácios de acumulação para a AUC e $C_{\max.}$ foram pequenos, 1,32 e 1,09, respetivamente. O rácio de acumulação para a $C_{\min.}$ foi superior (2,49), de acordo com o esperado com base na contribuição não linear da depuração com concentrações menores. O estado estacionário foi atingido após a primeira administração para $C_{\max.}$ e após 8 e 20 semanas para a AUC e $C_{\min.}$, respetivamente. A AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ e $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valores mais elevados que os valores médios de exposição da população de doentes (isto é, todos os pesos corporais) descritos acima. A curva dose-resposta de tocilizumab torna-se plana a uma exposição maior, resultando em um menor ganho de eficácia a cada aumento incremental de concentração de tocilizumab, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia, em doentes tratados com doses $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab. Por conseguinte, não são recomendadas doses de tocilizumab superiores a 800 mg por perfusão (ver secção 4.2).

Distribuição

Em doentes com AR, o volume de distribuição central foi de 3,72 l, o volume de distribuição periférico foi de 3,35 l, resultando num volume de distribuição em estado estacionário de 7,07 l.

Eliminação

Após a administração intravenosa, tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não-linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 9,5 ml/h. A depuração não-linear dependente da concentração desempenha um papel principal com baixas concentrações de tocilizumab. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de tocilizumab, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear.

O $t_{1/2}$ de tocilizumab foi dependente da concentração. No estado estacionário, após uma dose de 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, o $t_{1/2}$ efetivo reduziu num intervalo de doses de 18 dias para 6 dias, com concentrações decrescentes.

Linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Para as doses de 4 e 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, observou-se um aumento na AUC e na $C_{\min.}$ superior ao aumento proporcional em relação à dose. A $C_{\max.}$ aumentou proporcionalmente à dose. No estado estacionário, a AUC e a $C_{\min.}$ estimadas foram, respetivamente, 3,2 e 30 vezes superiores com 8 mg/kg quando comparado com 4 mg/kg.

Utilização subcutânea

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 3552 doentes com AR, tratados com 162 mg por via subcutânea por semana, 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas e 4 ou 8 mg/kg por via intravenosa de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas.

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Com a dose semanal de 162 mg, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC_{1 semana} em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ foram 6,32, 6,30 e 5,27, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$.

Para a dose de 162 mg de 2 em 2 semanas, a média previsível ($\pm$ DP) da $AUC_{2 \text{ semanas}}$ em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ foram 2,67, 6,02 e 2,12, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC e $C_{\min.}$ e após 10 semanas para $C_{\max.}$.

Absorção

Após a administração subcutânea nos doentes com AR, o $t_{\max.}$ para as concentrações séricas de tocilizumab atingirem o máximo foi 2,8 dias. A biodisponibilidade para a formulação subcutânea foi 79%.

Eliminação

Para a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo é até 13 dias para os 162 mg semanais e 5 dias para os 162 mg de 2 em 2 semanas em doentes com AR em estado estacionário.

AIJs

Administração subcutânea

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com AIJs foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 140 doentes que foram tratados com 8 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg SC semanalmente (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC de 10 em 10 dias ou de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Estão disponíveis dados limitados relativos a exposições após administração subcutânea de tocilizumab em doentes com AIJs com idade inferior a 2 anos e peso corporal inferior a 10 kg. Doentes com AIJs devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando receberem tocilizumab por via subcutânea (ver secção 4.2).

Tabela 8. Média previsível $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração SC na AIJs

Parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab	162 mg semanalmente ≥ 30 kg	162 mg de 2 em 2 semanas Inferior a 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Acumulação $C_{\max}$	3,66	1,88
Acumulação $C_{\min}$	4,39	3,21
Acumulação $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 semana ou 2 semanas para os dois regimes SC

Após a administração SC, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para ambos os regimes de 162 mg, semanal e de 2 em 2 semanas.

Absorção

Após a administração SC em doentes com AIJs, o tempo de semivida após absorção foi cerca de 2 dias, e a biodisponibilidade para a formulação subcutânea nos doentes com AIJs foi de 95%.

Distribuição

Em doentes pediátricos com AIJs, o volume central de distribuição foi de 1,87 l, o volume periférico de distribuição foi de 2,14 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 4,01 l.

Eliminação

A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e da depuração não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro da análise farmacocinética

populacional e foi 5,7 ml/h em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil sistêmica. Após administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab em doentes com AIJs é superior a 14 dias para os regimes de 162 mg, semanal e de 2 em 2 semanas, durante o intervalo de dosagem no estado estacionário.

AIJp

Uso subcutâneo

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com AIJp foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 237 doentes tratados com 8 mg/kg IV de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg SC de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), ou 162 mg SC de 3 em 3 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Tabela 9. Média previsível $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração SC na AIJp

Parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab	162 mg de 2 em 2 semanas ≥ 30 kg	162 mg de 3 em 3 semanas Inferior a 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Acumulação $C_{\max}$	1,72	1,32
Acumulação $C_{\min}$	3,58	2,08
Acumulação $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 semanas ou 3 semanas para os dois regimes SC

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para a dose de 10 mg/kg (peso corporal < 30 kg), e à semana 16 para a dose de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg). Após a dose SC, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para ambos os regimes de 162 mg, 2 em 2 semanas e de 3 em 3 semanas.

Absorção

Após a administração SC em doentes com AIJp, o tempo de semivida após absorção foi cerca de 2 dias, e a biodisponibilidade para a formulação subcutânea nos doentes com AIJp foi de 96%.

Distribuição

Em doentes pediátricos com AIJp, o volume central de distribuição foi de 1,97 l, o volume periférico de distribuição foi de 2,03 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 4,0 l.

Eliminação

A análise farmacocinética populacional em doentes com AIJp demonstrou haver um impacto relacionado com o tamanho corporal na depuração linear; neste sentido, a dosagem com base no peso corporal deve ser tida em consideração (ver Tabela 9).

Após a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab em doentes com AIJp é superior a 10 dias para doentes < 30 kg (162 mg SC de 3 em 3 semanas) e superior a 7 dias para doentes ≥ 30 kg (162 mg SC de 2 em 2 semanas) durante um intervalo de administração no estado estacionário. Após a administração intravenosa, o tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 6,25 ml/h. A depuração não linear dependente da concentração tem um papel fundamental em concentrações baixas de tocilizumab. Quando a via de depuração não linear fica saturada, com concentrações mais elevadas de tocilizumab, a depuração é maioritariamente determinada pela depuração linear.

ACG

Utilização subcutânea

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com ACG foi determinada com recurso a um modelo farmacocinético populacional de um conjunto de dados de análise constituído por 149 doentes com ACG, tratados com 162 mg por via subcutânea todas as semanas ou com 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas. O modelo desenvolvido teve a mesma estrutura do modelo populacional farmacocinético desenvolvido anteriormente com base nos dados dos doentes com AR (ver Tabela 10).

Tabela 10. Média prevista $\pm$ desvio-padrão para os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração subcutânea na ACG

Parâmetro farmacocinético de Tocilizumab	Subcutâneo	
	162 mg de 2 em 2 semanas	162 mg semanalmente
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Acumulação $C_{\text{máx}}$	2,18	8,88
Acumulação $C_{\text{mín}}$	5,61	9,59
Acumulação $C_{\text{média}}$ or AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 semanas ou 1 semana para os dois regimes SC

O perfil do estado estacionário após a dose semanal de tocilizumab foi praticamente plano, com muito poucas flutuações entre os valores mínimos e máximos, enquanto que houve flutuações substanciais para a administração de tocilizumab de 2 em 2 semanas. Aproximadamente 90% do estado estacionário (AUC_{τ}) foi atingido na semana 14 no grupo do regime de 2 em 2 semanas, e na semana 17 no grupo do regime semanal.

Com base na atual caracterização da farmacocinética, a concentração mínima de tocilizumab no estado estacionário é 50% superior nesta população relativamente às concentrações médias num grande conjunto de dados da população com AR. Estas diferenças ocorrem devido a razões desconhecidas. As diferenças farmacocinéticas não são acompanhadas por diferenças acentuadas nos parâmetros farmacodinâmicos pelo que a relevância clínica é desconhecida.

Em doentes com ACG, foi observada uma maior exposição em doentes com peso corporal inferior. Para o regime de dose semanal de 162 mg, a $C_{\text{méd}}$ no estado estacionário foi 51% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg.

Para o regime de 162 mg de 2 em 2 semanas, a $C_{\text{méd}}$ no estado estacionário foi 129% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para os doentes acima dos 100 kg ($n=7$) os dados são limitados.

Absorção

O $t_{1/2}$ de absorção foi cerca de 4 dias após a administração da dose subcutânea nos doentes com ACG. A biodisponibilidade para a formulação subcutânea foi de 0,8. Os valores medianos de $T_{\text{máx}}$ foram de 3 dias após a administração da dose semanal de tocilizumab e 4,5 dias após a administração da dose de tocilizumab de 2 em 2 semanas.

Distribuição

Nos doentes com ACG, o volume central de distribuição foi de 4,09 l, o volume periférico de distribuição foi 3,37 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 7,46 l.

Eliminação

A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é o somatório da depuração linear e não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 6,7 ml/h nos doentes com ACG.

Nos doentes com ACG, no estado estacionário, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab variou entre 18,3 e 18,9 dias para o regime de 162 mg semanais, e entre 4,2 e 7,9 dias para o regime de 162mg de 2 em 2 semanas. Perante concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumab é dominada pela depuração linear, foi obtido um $t_{1/2}$ efetivo de aproximadamente 32 dias a partir das estimativas do parâmetro populacional.

Populações especiais

Compromisso renal: Não foi realizado nenhum estudo formal acerca do efeito do compromisso renal na farmacocinética de tocilizumab. A maioria dos doentes nos estudos para a AR e ACG, na análise farmacocinética populacional tinha função renal normal ou compromisso renal ligeiro. Um compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina estimada com base na fórmula Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumab.

Aproximadamente um terço dos doentes no estudo para a ACG tinha compromisso renal moderado na linha de base (depuração da creatinina estimada de 30-59 ml/min). Não foi observado nenhum impacto na exposição a tocilizumab nestes doentes.

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Compromisso hepático: Não foi realizado nenhum estudo formal acerca do efeito do compromisso hepático na farmacocinética de tocilizumab.

Idade, género e etnia: A análise farmacocinética populacional em doentes com AR e ACG mostrou que a idade, o género e a origem étnica não afetaram a farmacocinética de tocilizumab.

Os resultados da análise farmacocinética populacional em doentes com AIJs e AIJp confirmam que o tamanho corporal é a única covariável que tem um impacto apreciável na farmacocinética de tocilizumab, incluindo a eliminação e absorção; neste sentido, a dosagem com base no peso corporal deve ser tida em consideração (ver Tabelas 8 e 9).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos de potencial carcinogénico porque os anticorpos monoclonais IgG1 não são considerados como tendo potencial carcinogénico intrínseco.

Os dados não clínicos disponíveis demonstraram o efeito da IL-6 na progressão de neoplasia e na resistência à apoptose de vários tipos de tumor. Estes dados não sugerem um risco relevante para aparecimento e progressão de cancro sob terapêutica com tocilizumab. Adicionalmente, não foram observadas lesões proliferativas num estudo de toxicidade crónica realizado durante 6 meses em macacos cinomolgos ou em ratinhos com deficiência em IL-6.

Os dados não clínicos disponíveis não sugerem um efeito do tratamento com tocilizumab na fertilidade. Não se observaram efeitos nos órgãos do sistema endócrino ativo e reprodutivo num estudo de toxicidade crónica em macacos cinomolgos, e a capacidade reprodutiva não foi afetada em ratinhos com deficiência em IL-6. Com tocilizumab, administrado a macacos cinomolgos durante o início da gestação, não se observou efeito nocivo direto ou indireto na gravidez ou no desenvolvimento embrionário-fetal. No entanto, observou-se um aumento ligeiro nos abortos/morte embrionária-fetal com exposição sistémica elevada ($> 100 \times$ a exposição humana) no grupo que recebeu uma dose

elevada de 50 mg/kg/dia, comparativamente ao placebo e a outros grupos com baixa dose. Embora a IL-6 não pareça ser uma citocina crítica para o crescimento fetal ou controlo imunológico da interface materna/fetal, não pode ser excluída uma relação desta ocorrência com tocilizumab.

O tratamento com um análogo murino não exerceu toxicidade em ratinhos jovens. Em particular, não houve compromisso de crescimento do esqueleto, da função imune e da maturação sexual.

O perfil de segurança não clínico de tocilizumab em macacos cinomolgos não sugere uma diferença entre as vias de administração intravenosa e subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
L-treonina
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior de modo a proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,9 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha fixa. A seringa está fechada por uma proteção de agulha rígida (borracha de poli-isopreno e polipropileno) e uma tampa em êmbolo elastomérica revestida com Fluorotec estéril (com silicone).

Avtozma seringa pré-cheia para utilização pelo doente está disponível em embalagens contendo:

- 1 seringa pré-cheia
- 4 seringas pré-cheias
- 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias (conjuntos de embalagens)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Avtozma é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única, encaixada num dispositivo de segurança de agulha. Após retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, a seringa pré-cheia deve poder atingir a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), esperando 30 minutos antes da injeção de Avtozma. A seringa não deve ser agitada.

Após a remoção da tampa, a injeção tem de iniciar-se dentro de 5 minutos, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a seringa pré- cheia não for utilizada em 5 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

Se após a inserção da agulha não conseguir premir o êmbolo, deve eliminar a seringa pré-cheia num recipiente não perfurável e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

Não utilizar se o medicamento estiver turvo ou se tiver partículas, se a cor for qualquer outra além de incolor a amarelo, ou se qualquer parte da seringa pré-cheia parecer danificada.

Instruções completas para a administração de Avtozma numa seringa pré-cheia são dadas no Folheto Informativo.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 fevereiro 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Avtozma 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab em 0,9 ml.

Tocilizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, da subclasse das imunoglobulinas G1 (IgG1), direcionado a inibir os recetores solúveis e de membrana da interleucina 6.

Excipientes com efeito conhecido:

Polissorbato

Cada caneta pré-cheia de 162 mg contém 0,2 mg de polissorbato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia. Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela com um pH de 5,7 a 6,3 e uma osmolalidade de 280 a 340 mmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Avtozma, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no:

- tratamento da artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em doentes adultos não tratados previamente com MTX.
- tratamento da AR ativa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Nestes doentes, Avtozma pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o uso continuado de MTX é inadequado.

Avtozma demonstrou reduzir a taxa de progressão de lesão articular, avaliada por radiografia convencional, e melhorar a função física, quando administrado em associação com metotrexato.

Avtozma é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa em doentes com 12 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com AINEs e corticosteroides sistémicos (ver secção 4.2).

Avtozma pode ser administrado em monoterapia (em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado) ou em associação com MTX.

Avtozma, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com 12 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com MTX (ver secção 4.2).

Avtozma pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado.

Avtozma é indicado no tratamento da Arterite das Células Gigantes (ACG) em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

A formulação subcutânea de tocilizumab é administrada através de uma seringa pré-cheia de utilização única. O tratamento deve ser iniciado por profissionais de saúde experientes no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e/ou ACG. A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar doentes pediátricos com idade < 12 anos, dado existir um risco potencial de injeção intramuscular devido à camada de tecido subcutânea ser mais fina.

A primeira injeção deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado. Um doente ou os pais/responsáveis apenas poderão injetar Avtozma se o médico determinar que é apropriado, e o doente ou os pais/responsáveis concordarem com o seguimento médico quando necessário e tiverem sido treinados na técnica de injeção apropriada.

Doentes que transitem de terapêutica com tocilizumab IV para administração SC devem administrar a primeira dose SC no momento da dose IV seguinte prevista, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

O Cartão de Alerta do Doente deve ser dado a todos os doentes tratados com Avtozma.

Deve ser avaliada a adequabilidade do doente ou dos pais/responsáveis para a utilização subcutânea no domicílio e os doentes ou os seus pais/responsáveis deverão ser instruídos a informar um profissional de saúde antes da administração da dose seguinte caso tenham sintomas de uma reação alérgica antes da administração da dose seguinte. Os doentes devem procurar cuidado médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves (ver secção 4.4).

Posologia

AR

A posologia recomendada é de 162 mg por via subcutânea uma vez por semana.

Está disponível informação limitada no que diz respeito à passagem de doentes da formulação intravenosa de Avtozma para a formulação subcutânea em dose fixa de Avtozma. O intervalo de dosagem de uma vez por semana deve ser mantido.

Os doentes que transitem da formulação intravenosa para a subcutânea devem administrar a sua primeira dose subcutânea, em vez da próxima dose intravenosa prevista, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

ACG

A posologia recomendada é de 162 mg por via subcutânea uma vez por semana em associação a um regime de redução progressiva de glucocorticoides. Avtozma pode ser utilizado isoladamente após interrupção dos glucocorticoides. Avtozma em monoterapia não deve ser utilizado para o tratamento de episódios de agudização graves (ver secção 4.4).

Com base na natureza crónica da ACG, o tratamento além das 52 semanas deverá ser determinado através da actividade da doença, dos critérios do médico e da escolha do doente.

AR e ACG

Ajustes de dose devido a alterações laboratoriais (ver secção 4.4).

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x o Limite Superior do Normal (LSN)	Modificar a dose de DMARDs (AR) ou de agentes imunomoduladores (ACG) concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, reduzir a frequência de administração de Avtozma para uma injeção a cada duas semanas ou interromper Avtozma até normalização de alanina aminotransferase (ALT) ou de aspartato aminotransferase (AST). Recomeçar com uma injeção semanal ou a cada duas semanas, como clinicamente apropriado.
> 3 a 5 x LSN	Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN. Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do teste, ver secção 4.4), descontinuar Avtozma.
> 5 x LSN	Descontinuar Avtozma.

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Em doentes não tratados previamente com tocilizumab, não se recomenda o início do tratamento em doentes com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que $2 \times 10^9/l$.

Valor Laboratorial (células $\times 10^9/l$)	Ação
CAN > 1	Manter a dose.
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma. Quando a CAN aumentar para > $1 \times 10^9/l$, recomeçar a administração de Avtozma com uma injeção a cada duas semanas e aumentar para uma injeção semanal, como clinicamente apropriado.
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células $\times 10^3/\mu l$)	Ação
50 a 100	Interromper a administração de Avtozma. Quando a contagem das plaquetas for > $100 \times 10^3/\mu l$, recomeçar a administração de Avtozma com uma injeção a cada duas semanas e aumentar para uma injeção semanal, como clinicamente apropriado.
< 50	Descontinuar Avtozma.

AR e ACG

Omissão de dose

Se o doente falhar uma injeção subcutânea semanal de Avtozma dentro de 7 dias da dose prevista, ele/ela deve ser instruído para administrar a dose em falta no próximo dia previsto. Se o doente falhar uma injeção subcutânea a cada duas semanas de Avtozma dentro de 7 dias da dose prevista, ele/ela deve ser instruído para administrar imediatamente a dose em falta e a administrar a próxima dose no próximo dia previsto.

Populações especiais

Idosos:

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos com > 65 anos de idade.

Compromisso renal:

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Avtozma não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Nestes doentes a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso hepático:

Avtozma não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Assim, não podem ser feitas recomendações de dose.

Doentes pediátricos

A segurança e eficácia da formulação subcutânea de Avtozma em crianças, desde o nascimento até menos de 1 ano de idade, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Uma alteração na dose deve basear-se apenas numa alteração consistente do peso corporal do doente ao longo do tempo. Avtozma pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Doentes com AIJs

A posologia recomendada em doentes com idade superior a 12 anos é de 162 mg subcutâneos uma vez por semana em doentes com peso corporal igual ou superior a 30 kg, ou 162 mg subcutâneos uma vez de 2 em 2 semanas em doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar doentes pediátricos com idade < 12 anos.

Os doentes devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando receberem Avtozma por via subcutânea.

Doentes com AIJp

A posologia recomendada em doentes com idade superior a 12 anos é de 162 mg subcutâneos uma vez de 2 em 2 semanas em doentes com peso corporal igual ou superior a 30 kg, ou 162 mg subcutâneos uma vez de 3 em 3 semanas em doentes com peso corporal inferior a 30 kg.

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar doentes pediátricos com idade < 12 anos.

Ajustes de dose devido a alterações laboratoriais (AIJs e AIJp)

Se apropriado, a dose de MTX e/ou outras terapêuticas concomitantes deve ser modificada ou a administração interrompida e a administração de tocilizumab interrompida até a situação clínica ser avaliada. Uma vez que existem muitas condições de comorbilidade que podem afetar os valores laboratoriais na AIJs ou AIJp, a decisão de descontinuar tocilizumab devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente individualmente.

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper Avtozma até normalização de ALT/AST
> 3 x LSN a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN
> 5 x LSN	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar Avtozma na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ⁹ /l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Avtozma Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Avtozma.
CAN < 0,5	Descontinuar Avtozma A decisão de descontinuar Avtozma na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ³ /μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Avtozma Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl recomeçar Avtozma.
< 50	Descontinuar Avtozma. A decisão de descontinuar o Avtozma na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

A redução da frequência de administração de tocilizumab devido a alterações laboratoriais não foi estudada em doentes com AIJs ou AIJp.

A segurança e eficácia da formulação subcutânea de Avtozma em crianças com outras condições além da AIJs ou AIJp não foram estabelecidas.

Os dados disponíveis com a formulação IV sugerem que se observa uma melhoria clínica no prazo de 12 semanas após o início do tratamento com tocilizumab. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada num doente que não exiba melhoria neste período.

Omissão de dose

Se o doente com AIJs falhar uma injeção subcutânea semanal de Avtozma até 7 dias após o dia previsto dessa dose, ele/ela deve ser instruído a administrar a dose em falta no dia da administração seguinte. Se o doente falhar uma injeção subcutânea de Avtozma de 2 em 2 semanas, até 7 dias após o dia previsto dessa dose, ele/ela deve ser instruído a administrar imediatamente a dose em falta e a administrar a dose seguinte no dia da administração seguinte.

Se o doente com AIJp falhar uma injeção subcutânea de Avtozma até 7 dias após o dia previsto dessa dose, ele/ela deve administrar a dose em falta logo que se lembre e deve tomar a dose seguinte na data prevista normal. Se o doente falhar uma injeção subcutânea de Avtozma por mais de 7 dias após o dia previsto dessa dose ou se não tiver a certeza de quando deve administrar Avtozma, deve contactar o médico ou o farmacêutico.

Modo de administração

Avtozma é para utilização subcutânea.

Após treino adequado na técnica de injeção, os doentes poderão auto injetarem-se com Avtozma caso o médico determine que é apropriado. O conteúdo total (0,9 ml) da caneta pré-cheia deve ser administrado como uma injeção subcutânea. Os locais de injeção recomendados (abdómen, coxa e parte superior do braço) devem ser alternados e as injeções nunca devem ser administradas em sinais, cicatrizes ou áreas onde a pele esteja dolorosa, magoada, vermelha, dura ou que não esteja intacta.

A caneta pré-cheia não deve ser agitada.

Instruções completas para a administração de Avtozma numa caneta pré-cheia são dadas no Folheto Informativo, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas graves (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A formulação subcutânea de Avtozma não se destina a administração intravenosa.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Infeções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumab (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis). O tratamento com Avtozma não pode ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração de tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os profissionais de saúde devem ser cautelosos ao considerar a utilização de Avtozma em doentes com história de infeções recorrentes ou crónicas, ou com condições subjacentes (por exemplo, diverticulite, diabetes e doença pulmonar intersticial) que possam predispor os doentes para infeções.

Para a deteção atempada de infeções graves, recomenda-se vigilância dos doentes tratados com agentes imunossuppressores, tais como Avtozma, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados devido à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de Avtozma na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto à presença de uma potencial infeção. Para assegurar uma rápida avaliação e tratamento apropriado, os doentes e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp devem ser instruídos a

contactar imediatamente o profissional de saúde quando surgirem quaisquer sintomas sugestivos de infecção.

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, todos os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infecção de tuberculose (TB) latente antes do início da terapêutica com Avtozma. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica antimicobacteriana padrão antes de iniciarem Avtozma. Relembra-se os prescritores do risco de resultados falsos negativos nas provas tuberculínicas cutâneas e nos testes sanguíneos por Interferão-Gama, especialmente em doentes gravemente doentes ou imunocomprometidos.

Os doentes e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (ex. tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com Avtozma.

Reativação viral

Foi notificada reativação viral (ex. vírus da hepatite B) com terapêuticas biológicas para a AR. Em estudos clínicos com tocilizumab, os doentes com teste positivo para hepatite foram excluídos.

Complicações de diverticulite

Foram notificados pouco frequentemente casos de perfuração diverticular, como complicações de diverticulite, em doentes tratados com Avtozma (ver secção 4.8). Avtozma deve ser utilizado com precaução em doentes com história prévia de ulceração intestinal ou diverticulite. Os doentes que apresentem sintomas potencialmente indicativos de diverticulite complicada, tais como dor abdominal, hemorragia e/ou alteração inexplicável dos hábitos intestinais acompanhada de febre, devem ser prontamente avaliados para identificação precoce de diverticulite que poderá estar associada a perfuração gastrointestinal.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, associadas a tocilizumab (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante tratamentos anteriores com Avtozma, mesmo tendo recebido pré-medicação com esteroides e anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade, a administração de Avtozma deve ser interrompida imediatamente, terapêutica apropriada deve ser iniciada e Avtozma deve ser permanentemente descontinuado.

Doença hepática ativa e compromisso hepático

O tratamento com Avtozma, particularmente quando administrado concomitantemente com MTX, pode estar associado ao aumento das transaminases hepáticas, pelo que deve ter-se precaução ao considerar o tratamento de doentes com doença hepática ativa ou compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.8).

Hepatotoxicidade

Foram frequentemente notificados aumentos ligeiros e moderados, transitórios ou intermitentes das transaminases hepáticas com o tratamento com tocilizumab (ver secção 4.8). Quando foram utilizados fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) em associação com tocilizumab estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

Foram observadas com tocilizumab lesões hepáticas graves induzidas por fármacos, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia (ver secção 4.8). As lesões hepáticas graves ocorreram entre 2 semanas a mais de 5 anos após o início de tocilizumab. Foram notificados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante hepático. Os doentes devem ser aconselhados a procurar imediatamente ajuda médica caso tenham sinais e sintomas de lesão hepática.

Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com Avtozma em doentes com aumento de ALT ou AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. O tratamento não é recomendado em doentes com ALT ou AST basal $> 5 \times \text{LSN}$.

Nos doentes com AR, AIJs, AIJp e ACG, deve monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. Para as alterações recomendadas, incluindo a descontinuação de Avtozma, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3-5 \times \text{LSN}$, o tratamento com Avtozma deve ser interrompido.

Anomalias hematológicas

Após o tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em associação com MTX ocorreu diminuição na contagem do número de neutrófilos e plaquetas (ver secção 4.8). Pode existir um risco aumentado de neutropenia em doentes tratados previamente com um fármaco antagonista do TNF.

Em doentes não tratados previamente com tocilizumab, não se recomenda o início do tratamento se os doentes tiverem uma CAN menor que $2 \times 10^9/\text{l}$. Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com tocilizumab em doentes com uma baixa contagem de plaquetas (i.e. contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Não se recomenda a continuação do tratamento em doentes que apresentem uma CAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ou uma contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

A neutropenia grave pode estar associada a um risco aumentado de infeções graves, embora até à data não tenha existido, em ensaios clínicos com tocilizumab, uma associação clara entre a diminuição dos neutrófilos e a ocorrência de infeções graves.

Nos doentes com AR e ACG, devem monitorizar-se os neutrófilos e as plaquetas 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e a partir daí de acordo com a prática clínica habitual. Para as alterações de dose recomendadas com base na CAN e na contagem de plaquetas, ver secção 4.2.

Nos doentes com AIJs e AIJp, os neutrófilos e as plaquetas devem ser monitorizadas no momento da segunda administração, e a partir daí de acordo com as boas práticas clínicas (ver secção 4.2).

Parâmetros lipídicos

Em doentes tratados com tocilizumab observaram-se aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicéridos (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes não houve aumento dos índices aterogénicos e os aumentos do colesterol total responderam a tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

Nos doentes com AR e ACG, a avaliação dos parâmetros lipídicos deve ser realizada 4 a 8 semanas após o início da terapêutica com tocilizumab. Os doentes devem ser tratados de acordo com recomendações clínicas locais para gestão da hiperlipidemia.

Compromisso neurológico

Os médicos devem estar alerta para sintomas potencialmente indicativos de aparecimento de novas alterações desmielinizantes centrais. O potencial para desmielinização central com tocilizumab é atualmente desconhecido.

Neoplasia maligna

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

Vacinação

A vacinação com agentes vivos ou vivos atenuados não pode ser feita em simultâneo com o tratamento com tocilizumab, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo aberto aleatorizado, doentes adultos com AR tratados com tocilizumab e MTX foram capazes de demonstrar uma resposta efetiva a ambas as vacinas pneumocócica polissacárida 23-valente e tétano, que foi comparável com com a resposta observada em doentes a receber apenas MTX. Recomenda-se que a vacinação seja

atualizada de acordo com as atuais recomendações de vacinação em todos os doentes, particularmente nos doentes idosos, antes do início da terapêutica com tocilizumab. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapêutica com tocilizumab deve estar de acordo com as atuais recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Risco cardiovascular

Os doentes com AR têm um aumento do risco de afeções cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (por exemplo, hipertensão, hiperlipidémia) geridos de acordo com as recomendações baseadas no padrão normal de cuidados.

Associação com antagonistas do TNF

Não existe experiência com o tratamento com Avtozma associado a fármacos antagonistas do TNF ou outras terapêuticas biológicas para doentes com AR. Não é recomendada a utilização de Avtozma com outros agentes biológicos.

ACG

Avtozma em monoterapia não deve ser utilizado para o tratamento de episódios de agudização graves uma vez que a eficácia não foi estabelecida neste contexto. Os glucocorticoides devem ser administrados de acordo com a avaliação médica e recomendações da prática clínica.

AIJs

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é um distúrbio grave, que coloca a vida em risco, que se pode desenvolver em doentes com AIJs. Tocilizumab não foi estudado em ensaios clínicos em doentes durante um episódio de SAM ativa.

Excipientes com efeito conhecido

Polissorbato

Cada caneta pré-cheia de 162 mg contém 0,2 mg de polissorbato.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Os doentes com alergia aos polissorbatos não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

A administração concomitante de uma dose única de 10 mg/kg de Avtozma com 10-25 mg MTX, uma vez por semana, não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao MTX.

A análise farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito de MTX, de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou de corticosteroides na depuração de tocilizumab em doentes com AR. Nos doentes com ACG, a dose cumulativa de corticosteroides não teve efeito sobre a exposição a tocilizumab.

A expressão de enzimas hepáticas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como a IL-6, que estimulam a inflamação crónica. Assim, a expressão do CYP450 pode ser invertida quando se introduz uma potente terapêutica inibidora das citocinas, tal como Avtozma.

Estudos *in vitro* de cultura de hepatócitos humanos demonstraram que a IL-6 causou uma redução da expressão enzimática do CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. O tratamento com tocilizumab normaliza a expressão destas enzimas.

Num estudo em doentes com AR, uma semana após uma dose única de tocilizumab, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) foram reduzidos em 57%, para um nível semelhante ou ligeiramente superior ao observado em indivíduos saudáveis.

Ao iniciar ou interromper tratamento com tocilizumab, os doentes que tomam medicamentos ajustados individualmente e metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo, metilprednisolona,

dexametasona (com a possibilidade de síndrome de privação de glucocorticoides orais), atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenprocoumon, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepinas) devem ser monitorizados, pois pode haver necessidade de aumento de doses para manter o efeito terapêutico. Dada a longa semivida ($t_{1/2}$) de eliminação, o efeito de tocilizumab na atividade enzimática do CYP450 pode persistir durante várias semanas após a interrupção da terapêutica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados de utilização de Avtozma em mulheres grávidas. Um estudo com alta dose em animais demonstrou um aumento do risco de aborto espontâneo / morte embrionária-fetal (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

Avtozma não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário.

Amamentação

Não se sabe se Avtozma é excretado no leite materno humano. A excreção de Avtozma no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapêutica com Avtozma deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Avtozma para a mulher.

Fertilidade

Os dados não-clínicos disponíveis não sugerem um efeito na fertilidade durante o tratamento com Avtozma.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tocilizumab tem influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8, tonturas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança tem por base 4510 doentes expostos a tocilizumab em ensaios clínicos; a maioria destes doentes participou em estudos para a AR (n=4009), enquanto que a restante experiência provém de estudos para ACG (n=149), AIJp (n=240) e AIJs (n=112). O perfil de segurança de tocilizumab para estas indicações mantém-se semelhante e não diferenciado.

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas foram infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, cefaleia, hipertensão e aumento de ALT.

As RAMs mais graves foram infeções graves, complicações de diverticulite e reações de hipersensibilidade.

Lista tabular de reações adversas

As RAMs de ensaios clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com tocilizumab com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais são listadas na Tabela 1 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de

frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) ou muito raros ($< 1/10\ 000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Lista das RAMs ocorridas em doentes tratados com tocilizumab.

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Celulite, Pneumonia, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulite	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (fatal) ^{1,2,3}
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, Tonturas		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dispneia		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite	Estomatite, Úlcera gástrica	
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por fármacos, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Doenças renais e urinárias			Nefrolitíase	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção	Edema periférico, Reação de hipersensibilidade		
Exames complementares de diagnóstico		Elevação das transaminases hepáticas, Aumento de peso, Bilirrubina total aumentada*		

* Inclui aumentos observados durante a monitorização laboratorial de rotina (ver texto abaixo)

¹ Ver secção 4.3

² Ver secção 4.4

³ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em ensaios clínicos controlados. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95% calculado com base no número total de doentes expostos a TCZ em ensaios clínicos.

Utilização subcutânea

AR

A segurança de tocilizumab subcutâneo na AR inclui um estudo em dupla ocultação, controlado, multicêntrico, o SC-I. O SC-I foi um estudo de não inferioridade que comparou a eficácia e a segurança de tocilizumab 162 mg administrado todas as semanas *versus* 8 mg/kg intravenoso em 1262 doentes com AR. Todos os doentes receberam DMARDs não biológicos de base. A segurança e a imunogenicidade observadas para tocilizumab administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab intravenoso e não se observaram reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1). Observou-se uma maior frequência de reações no local da injeção nos grupos da formulação subcutânea, comparativamente com injeções subcutâneas de placebo nos grupos da formulação intravenosa.

Reações no local da injeção

Durante o período controlado de 6 meses, no SC-I, a frequência de reações no local da injeção foi de 10,1% (64/631) e 2,4% (15/631) para as injeções semanais de tocilizumab subcutâneo e de placebo subcutâneo (grupo intravenoso), respetivamente. A gravidade destas reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foi de ligeira a moderada. A maioria foi resolvida sem qualquer tratamento e nenhuma necessitou da descontinuação do fármaco.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I com tocilizumab de 6 meses controlado, ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ em 2,9% dos doentes na dose semanal subcutânea.

Não houve uma relação clara entre a diminuição na contagem de neutrófilos para valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ e a ocorrência de infeções graves.

Plaquetas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I de 6 meses com tocilizumab, nenhum dos doentes na dose semanal subcutânea apresentou uma diminuição na contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I com tocilizumab de 6 meses controlado, ocorreu aumento de ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN em 6,5% e 1,4% dos doentes, respetivamente, na dose semanal subcutânea.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico SC-I com tocilizumab de 6 meses controlado, 19% dos doentes demonstraram aumentos sustentados do colesterol total para $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), com 9% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) na dose semanal subcutânea.

Utilização subcutânea

AIJs

O perfil de segurança de tocilizumab subcutâneo foi avaliado em 51 doentes pediátricos (1 a 17 anos de idade) com AIJs. Em geral, os tipos de reações adversas medicamentosas em doentes com AIJs foram semelhantes aos observados nos doentes com AR (ver secção Efeitos indesejáveis acima).

Infeções

A taxa de infeções em doentes com AIJs tratados com tocilizumab SC foi comparável à dos doentes com AIJs tratados com tocilizumab IV.

Reações no local de injeção (RLIs)

No estudo SC (WA28118), um total de 41,2% (21/51) dos doentes com AIJs desenvolveram RLIs com tocilizumab SC. As RLIs mais frequentes foram eritema, prurido, dor e inchaço no local da injeção. A maioria das RLIs notificadas foram eventos de Grau 1 e todas as RLIs notificadas foram não graves e nenhuma levou a que o doente tivesse de suspender o tratamento ou interromper a administração.

Alterações laboratoriais

No estudo SC aberto de 52 semanas (WA28118), ocorreu uma diminuição da contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 23,5% dos doentes tratados com tocilizumab SC. Ocorreu uma diminuição da contagem de plaquetas para menos de $100 \times 10^3/\mu l$ em 2% dos doentes tratados com tocilizumab SC. Ocorreu uma elevação da ALT ou AST para $\geq 3 \times$ LSN em 9,8% e 4,0% dos doentes tratados com tocilizumab SC, respetivamente.

Parâmetros lipídicos

No estudo SC aberto de 52 semanas (WA28118), 23,4% e 35,4%, respetivamente, dos doentes desenvolveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl em qualquer momento durante o tratamento do estudo.

Utilização subcutânea

AIJp

O perfil de segurança de tocilizumab subcutâneo também foi avaliado em 52 doentes pediátricos com AIJp. O total de doentes expostos a tocilizumab em toda a população com AIJp foi de 184,4 doentes-ano para tocilizumab IV e de 50,4 doentes-ano para tocilizumab SC. Em geral, o perfil de segurança observado nos doentes com AIJp foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab, com exceção das RLIs (ver Tabela 1). Um maior número de doentes com AIJp teve RLIs após injeção de tocilizumab SC, comparativamente aos adultos com AR.

Infeções

No estudo de tocilizumab SC, a taxa de infeções em doentes com AIJp tratados com tocilizumab SC foi comparável à dos doentes com AIJp tratados com tocilizumab IV.

Reações no local da injeção

Um total de 28,8% (15/52) dos doentes com AIJp tiveram RLIs com tocilizumab SC. Estas RLIs ocorreram em 44% dos doentes com peso corporal ≥ 30 kg comparativamente a 14,8% dos doentes com peso corporal abaixo dos 30 kg. As RLIs mais frequentes foram eritema no local da injeção, inchaço, hematoma, dor e prurido. Todas as RLIs notificadas foram eventos de Grau 1 não graves e nenhuma das RLIs levou a que o doente tivesse de suspender o tratamento ou interromper a administração.

Alterações laboratoriais

Durante a monitorização laboratorial de rotina em toda a população exposta a tocilizumab, ocorreu uma diminuição da contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 15,4% dos doentes tratados com tocilizumab SC. Ocorreu uma elevação da ALT ou AST para $\geq 3 \times$ LSN em 9,6% e 3,8% dos doentes tratados com tocilizumab SC, respetivamente. Nenhum dos doentes tratados com tocilizumab SC apresentou uma diminuição da contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Parâmetros lipídicos

No estudo SC, 14,3% e 12,8% dos doentes, respetivamente, desenvolveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol LDL para valores ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl em qualquer momento durante o tratamento do estudo.

Utilização subcutânea

ACG

A segurança de tocilizumab subcutâneo foi estudada num estudo de Fase III (WA28119) com 251 doentes com ACG. A duração total de exposição doentes-ano em toda a população tratada com tocilizumab foi de 138,5 doentes-ano durante a fase do estudo, em dupla ocultação, controlada por

placebo a 12 meses. O perfil de segurança global observado nos grupos de tratamento com tocilizumab foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab (ver Tabela 1).

Infeções

A taxa de infecções/infecções graves no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab (200,2/9,7 acontecimentos por 100 doentes-ano) *versus* os grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas (156,0/4,2 acontecimentos por 100 doentes-ano) e placebo associado a um regime de redução progressiva durante 52 semanas (210,2/12,5 acontecimentos por 100 doentes-ano) foi equilibrada.

Reações no local da injeção

No grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo, um total de 6% dos doentes (6/100) notificaram uma reação adversa ocorrida no local da injeção subcutânea. Não foi notificada nenhuma reação adversa grave no local da injeção ou que necessitasse de descontinuação do tratamento.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 4% dos doentes do grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo. Isto não foi observado em nenhum dos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Plaquetas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, um doente (1%, 1/100) no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo teve uma ocorrência transitória única de diminuição na contagem de plaquetas para $< 100 \times 10^3 / \mu l$ sem acontecimentos hemorrágicos associados. Não foi observada diminuição na contagem de plaquetas para menos de $100 \times 10^3 / \mu l$ em nenhum dos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, ocorreu aumento de ALT $\geq 3 \times$ LSN em 3% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente a 2% no grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas e nenhum no grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas. Ocorreu aumento de AST $> 3 \times$ LSN em 1% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente a nenhum doente nos grupos placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de tocilizumab controlado a 12 meses, 34% dos doentes demonstraram aumento sustentado do colesterol total para $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) no grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo.

Utilização intravenosa

AR

A segurança de tocilizumab foi estudada em 4 estudos controlados por placebo (estudos II, III, IV e V), 1 estudo controlado por MTX (estudo I) e os seus períodos de extensão (ver secção 5.1).

O período em dupla ocultação controlado foi de 6 meses para quatro estudos (estudos I, III, IV e V) e de até 2 anos num estudo (estudo II). Nos estudos controlados em dupla ocultação, 774 doentes receberam tocilizumab 4 mg/kg em associação com MTX, 1870 doentes receberam tocilizumab 8 mg/kg em associação com MTX ou outros DMARDs e 288 doentes receberam tocilizumab 8 mg/kg em monoterapia.

A população com exposição a longo prazo inclui todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tocilizumab, quer no período em dupla ocultação controlado, quer nos estudos de extensão em regime aberto. Dos 4009 doentes nesta população, 3577 receberam tratamento durante pelo menos 6 meses, 3296 durante pelo menos um ano, 2806 receberam tratamento durante pelo menos 2 anos e 1222 durante 3 anos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Nos estudos de 6 meses controlados, a taxa de todas as infeções notificadas com tocilizumab 8 mg/kg mais tratamento com DMARD foi de 127 acontecimentos por 100 doentes-ano, comparativamente a 112 acontecimentos por 100 doentes-ano no grupo com placebo mais DMARD. Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de infeções com tocilizumab foi de 108 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano.

Nos estudos clínicos de 6 meses controlados, a taxa de infeções graves com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs foi de 5,3 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano, comparativamente a 3,9 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano no grupo com placebo mais DMARD. No estudo em monoterapia, a taxa de infeções graves foi de 3,6 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo tocilizumab e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de infeções graves (bacterianas, virais e fúngicas) foi de 4,7 acontecimentos por 100 doentes-ano. As infeções graves notificadas, algumas com desenlace fatal, incluíram tuberculose ativa, que pode apresentar-se como doença intrapulmonar ou extrapulmonar, infeções pulmonares invasivas, incluindo candidíase, aspergilose, coccidioidomicose e infeção por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sépsis e artrite bacteriana.

Foram notificados casos de infeções oportunistas.

Doença pulmonar intersticial

Uma função pulmonar comprometida pode aumentar o risco de ocorrência de infeções. Foram notificados na pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais resultaram em morte.

Perfuração gastrointestinal

Durante os 6 meses de ensaios clínicos controlados, a taxa global de perfuração gastrointestinal com terapêutica com tocilizumab foi de 0,26 acontecimentos por 100 doentes-ano. Na população com exposição a longo prazo, a taxa global de perfuração gastrointestinal foi de 0,28 acontecimentos por 100 doentes-ano. Os casos de perfuração gastrointestinal com tocilizumab foram primariamente notificados como complicações de diverticulite, incluindo peritonite purulenta generalizada, perfuração gastrointestinal inferior, fístula e abscesso.

Reações associadas à perfusão

Nos ensaios de 6 meses controlados foram notificados acontecimentos adversos associados à perfusão (acontecimentos selecionados ocorridos durante ou no período de 24 horas após a perfusão) por 6,9% dos doentes no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD e por 5,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARD. Os acontecimentos notificados durante a perfusão foram principalmente episódios de hipertensão; os acontecimentos notificados no período de 24 horas após o final da perfusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção cutânea, urticária). Estes acontecimentos não foram limitadores do tratamento.

A taxa de reações anafiláticas (ocorrendo num total de 8/4.009 doentes, 0,2%) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, comparativamente à dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento foram notificadas num total de 56 dos 4.009 doentes (1,4%) tratados com tocilizumab durante os estudos

clínicos controlados e abertos. Estas reações foram geralmente observadas durante a segunda à quinta perfusão de tocilizumab (ver secção 4.4). Foi notificada anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumab intravenoso após a autorização de introdução no mercado (ver secção 4.4).

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 3,4% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a < 0,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARDs. Aproximadamente metade dos doentes que desenvolveram uma $CAN < 1 \times 10^9/l$ fizeram-no nas 8 semanas após o início da terapêutica. Em 0,3% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs foram notificadas decréscimos para valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$. Foram notificadas infeções com neutropenia.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem dos neutrófilos permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Plaquetas

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição na contagem de plaquetas para valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ em 1,7% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a < 1% no grupo placebo mais DMARDs. Estes decréscimos ocorreram sem acontecimentos hemorrágicos associados.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem das plaquetas permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Muito raramente ocorreram notificações de pancitopenia em contexto de pós-comercialização.

Aumento das transaminases hepáticas

Durante os ensaios de 6 meses controlados foram observados aumentos transitórios de ALT/AST > 3 x LSN em 2,1% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, comparativamente a 4,9% dos doentes tratados com MTX, e 6,5% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a 1,5% dos doentes no grupo placebo com DMARDs.

A adição de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo, MTX) à monoterapia com tocilizumab resultou numa maior frequência destes aumentos. Foram observados aumentos de ALT/AST > 5 x LSN em 0,7% dos doentes com tocilizumab em monoterapia e em 1,4% dos doentes com tocilizumab mais DMARD, a maioria dos quais descontinuaram permanentemente o tratamento com tocilizumab. Durante o período controlado em dupla ocultação, a incidência de bilirrubina indireta acima do limite superior normal, recolhida como um parâmetro laboratorial de rotina, foi de 6,2% em doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg + DMARD. Um total de 5,8% dos doentes apresentou um aumento da bilirrubina indireta > 1 a 2 x o LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x o LSN.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência do aumento de ALT/AST permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios clínicos de 6 meses controlados.

Parâmetros lipídicos

Durante os ensaios de 6 meses controlados, foram frequentemente notificados aumentos dos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL e/ou colesterol HDL. Com monitorização laboratorial de rotina, verificou-se que, em aproximadamente 24% dos doentes a receber tocilizumab em ensaios clínicos, houve um aumento sustentado do colesterol total para $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Os aumentos nos parâmetros lipídicos responderam ao tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência dos aumentos dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes com o que foi observado nos ensaios de 6 meses controlados.

Neoplasias malignas

Os dados clínicos são insuficientes para avaliar a potencial incidência de neoplasia maligna após exposição ao tocilizumab. Encontram-se a decorrer avaliações de segurança a longo prazo.

Reações na pele

Após a comercialização, ocorreram notificações raras de Síndrome de Stevens-Johnson.

Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos anti-tocilizumab durante o tratamento com tocilizumab. Pode observar-se correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre sobredosagem com tocilizumab são limitados. Foi notificado um caso de sobredosagem accidental, em que um doente com mieloma múltiplo recebeu uma dose única de 40 mg/kg administrada intravenosamente. Não se observaram reações adversas.

Não se observaram reações adversas graves em voluntários saudáveis que receberam uma dose única até 28 mg/kg, embora se tenha observado neutropenia limitadora de dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes imunossuppressores, Inibidores da interleucina; Código ATC: L04AC07.

Avtozma é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

Tocilizumab liga-se especificamente aos recetores IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab demonstrou inibir a sinalização mediada por sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, monócitos e fibroblastos. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como ativação das células T, indução da secreção de imunoglobulinas, indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimulação da hematopoiese. A IL-6 tem sido implicada na patogénese de doenças, incluindo patologias inflamatórias, osteoporose e neoplasia.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos para a AR com tocilizumab observou-se um rápido decréscimo da PCR, da velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VSE), da seroproteína A amiloide (SAA) e do fibrinogénio. De forma consistente com o efeito nos reagentes de fase aguda, o tratamento com tocilizumab foi associado à diminuição na contagem de plaquetas dentro do intervalo normal. Com

tocilizumab observou-se um aumento dos níveis de hemoglobina através da diminuição dos efeitos da IL-6 na secreção hepática de hepcidina com o consequente aumento da disponibilidade de ferro. Em doentes tratados com tocilizumab, observou-se o decréscimo dos níveis da PCR para valores dentro dos intervalos normais logo à semana 2, tendo-se estes decréscimos mantido durante o tratamento.

No estudo clínico WA28119 para a ACG, foram observados decréscimos rápidos semelhantes da PCR e da VSE em conjunto com aumentos ligeiros na concentração corpuscular média da hemoglobina. A administração de doses de tocilizumab intravenosas de 2 a 28 mg/kg e subcutâneas de 81 a 162 mg a indivíduos saudáveis, reduz a contagem absoluta dos neutrófilos para o seu mínimo, 2 a 5 dias após a administração. Seguidamente, a recuperação dos neutrófilos para valores basais ocorreu de uma forma dependente da dose. Os doentes com AR e ACG demonstraram uma diminuição comparável (a indivíduos saudáveis) da contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumab (ver secção 4.8).

Utilização subcutânea

AR

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab administrado por via subcutânea no alívio dos sinais e sintomas da AR e na resposta radiográfica foi avaliada em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados e multicêntricos. No Estudo I (SC-I) os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, moderada a grave, de acordo com os critérios ACR, e que no início tinham pelo menos quatro articulações dolorosas e quatro tumefactas. Todos os doentes receberam DMARDs não biológicos de base. No Estudo II (SC-II) os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, moderada a grave, de acordo com os critérios ACR, e que tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas, no início do estudo.

A passagem da administração intravenosa de 8 mg/kg de 4 em 4 semanas para a administração subcutânea de 162 mg uma vez por semana irá alterar a exposição do fármaco nos doentes. A dimensão varia com o peso corporal do doente (superior em doentes com peso corporal baixo e inferior em doentes com peso corporal alto), mas a resposta clínica é consistente com a observada nos doentes tratados por via intravenosa.

Resposta Clínica

O estudo SC-I avaliou doentes com AR ativa, moderada a grave, que tinham uma resposta clínica inadequada à sua terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs, dos quais aproximadamente 20% tinham história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor do TNF. No SC-I, 1262 doentes foram aleatorizados de 1:1 para receber tocilizumab 162 mg por via subcutânea semanalmente ou tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa de quatro em quatro semanas em associação com DMARDs não biológicos. O objetivo primário no estudo foi a diferença na proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24.

Os resultados do estudo SC-I estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Respostas ACR no estudo SC-I (% de doentes) na Semana 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg semanal + DMARD N=558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 Semana 24	69,4%	73,4%
Diferença ponderada (95% IC)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 Semana 24	47,0%	48,6%
Diferença ponderada (95% IC)	-1,8 (-7,5; 4,0)	

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg semanal + DMARD N=558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR70 Semana 24	24,0%	27,9%
Diferença ponderada (95% IC)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = População por Protocolo

Os doentes no estudo SC-I tinham um *Disease Activity Score* (DAS28) médio na linha de base de 6,6 e 6,7 nos grupos subcutâneo e intravenoso, respetivamente. Na semana 24, observou-se uma redução significativa a partir da linha de base (melhoria média) no DAS28 de 3,5 em ambos os grupos de tratamento e uma proporção comparável de doentes tinha atingido remissão clínica do DAS28 (DAS28 < 2,6) nos grupos subcutâneo (38,4%) e intravenoso (36,9%).

Resposta radiográfica

A resposta radiográfica de tocilizumab administrado por via subcutânea foi avaliada num estudo em dupla ocultação, controlado, multicêntrico, em doentes com AR ativa (SC-II). O estudo SC-II avaliou doentes com AR ativa, moderada a grave, que tinham uma resposta clínica inadequada à sua terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs, dos quais aproximadamente 20% tinham uma história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor do TNF. Os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, de acordo com os critérios ACR, e que tinham pelo menos 8 articulações dolorosas e 6 tumefactas, no início do estudo. No SC-II, 656 doentes foram aleatorizados de 2:1 para tocilizumab 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas ou placebo, em associação com DMARDs não biológicos.

No estudo SC-II, a inibição do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração a partir da linha de base no índice médio de Sharp / van der Heijde total modificado (mTSS). Na semana 24, a inibição do dano estrutural foi demonstrada com progressão radiográfica significativamente menor nos doentes a receber tocilizumab por via subcutânea, comparativamente ao placebo (média do mTSS de 0,62 vs. 1,23; p = 0,0149 (van Elteren)). Estes resultados são consistentes com os observados em doentes tratados com tocilizumab por via intravenosa.

No estudo SC-II, observou-se um ACR20 de 60,9%, um ACR50 de 39,8% e um ACR70 de 19,7% na semana 24, em doentes tratados com tocilizumab por via subcutânea de 2 em 2 semanas *versus* um ACR20 de 31,5%, ACR50 de 12,3% e ACR70 de 5,0% para placebo. Na linha de base, os doentes apresentavam um DAS28 médio de 6,7 no grupo subcutâneo e 6,6 no grupo placebo. Na semana 24 observou-se uma redução significativa a partir da linha de base no DAS28 de 3,1 no grupo subcutâneo e de 1,7 no grupo placebo e observou-se DAS28 < 2,6 em 32,0% no grupo subcutâneo e em 4,0% no grupo placebo.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

No estudo SC-I, a diminuição média do HAQ-DI a partir da linha de base até à semana 24 foi de 0,6 em ambos os grupos subcutâneo e intravenoso. A proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica relevante no HAQ-DI na semana 24 (variação a partir da linha de base de $\geq 0,3$ unidades) foi também comparável no grupo subcutâneo (65,2%) *versus* o grupo intravenoso (67,4%), com uma diferença ponderada em proporções de -2,3% (IC 95%: -8,1; 3,4). No inquérito de saúde SF-36, a variação média a partir da linha de base na semana 24 no índice do componente mental foi 6,22 para o grupo subcutâneo e 6,54 para o grupo intravenoso; para o índice do componente físico foi também semelhante com 9,49 para o grupo subcutâneo e 9,65 para o grupo intravenoso.

No estudo SC-II, a diminuição média do HAQ-DI a partir da linha de base até à semana 24 foi significativamente superior em doentes tratados com tocilizumab subcutâneo de 2 em 2 semanas (0,4) *versus* placebo (0,3). A proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica relevante no HAQ-DI na semana 24 (variação a partir da linha de base de $\geq 0,3$ unidades) foi superior para o tocilizumab

subcutâneo de 2 em 2 semanas (58%) *versus* placebo (46,8%). O SF-36 (variação média nos índices do componente mental e físico) foi significativamente superior no grupo de tocilizumab subcutâneo (6,5 e 5,3) *versus* placebo (3,8 e 2,9).

Utilização subcutânea

AIJs

Eficácia clínica

Foi realizado um estudo de farmacocinética-farmacodinâmica e segurança (WA28118), de 52 semanas, aberto, multicêntrico, em doentes pediátricos com AIJs, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea adequada de tocilizumab que atinge um perfil de farmacocinética-farmacodinâmica e de segurança comparável ao regime IV.

Os doentes elegíveis receberam uma dose de tocilizumab de acordo com o peso corporal. Doentes com peso corporal ≥ 30 kg (n = 26) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab semanalmente e doentes com peso corporal inferior a 30 kg (n = 25) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab de 10 em 10 dias (n = 8) ou de 2 em 2 semanas (n = 17), durante 52 semanas. Destes 51 doentes, 26 (51%) eram doentes sem experiência prévia com tocilizumab e 25 (49%) tinham recebido tocilizumab IV e transitaram para tocilizumab SC no início do estudo.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que tocilizumab SC melhorou todos os parâmetros exploratórios de eficácia, incluindo a pontuação da atividade da artrite juvenil [*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71] em doentes sem exposição prévia a TCZ e manteve todos os parâmetros exploratórios de eficácia nos doentes que transitaram do tratamento com tocilizumab IV para tocilizumab SC ao longo de todo o estudo, para doentes em ambos os grupos de peso corporal (inferior a 30 kg e ≥ 30 kg).

Utilização subcutânea

AIJp

Eficácia clínica

Foi realizado um estudo de farmacocinética-farmacodinâmica e segurança, de 52 semanas, aberto, multicêntrico, em doentes pediátricos com AIJp, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea adequada de tocilizumab que atinge um perfil de farmacocinética-farmacodinâmica e de segurança comparável ao regime IV.

Os doentes elegíveis receberam uma dose de tocilizumab de acordo com o peso corporal. Doentes com peso corporal ≥ 30 kg (n = 25) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab de 2 em 2 semanas e doentes com peso corporal inferior a 30 kg (n = 27) receberam uma dose de 162 mg de tocilizumab de 3 em 3 semanas, durante 52 semanas. Destes 52 doentes, 37 (71%) eram doentes sem experiência prévia com tocilizumab e 15 (29%) tinham recebido tocilizumab IV e transitaram para tocilizumab SC no início do estudo.

Os regimes de tocilizumab SC de 162 mg de 3 em 3 semanas para doentes com peso corporal inferior a 30 kg e de 162 mg de 2 em 2 semanas para doentes com peso corporal ≥ 30 kg proporcionam, respetivamente, exposição farmacocinética e respostas farmacodinâmicas para suportar resultados de eficácia e segurança semelhantes aos atingidos com os regimes de tocilizumab IV aprovados para a AIJp.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que tocilizumab SC melhorou a mediana da pontuação da atividade da artrite juvenil [*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71] em doentes sem exposição prévia a tocilizumab, e manteve a mediana da JADAS-71 nos doentes que transitaram do tratamento com tocilizumab IV para SC ao longo de todo o estudo, para doentes em ambos os grupos de peso corporal (inferior a 30 kg e ≥ 30 kg).

Utilização subcutânea

ACG

Eficácia clínica

O estudo WA28119 foi um estudo de superioridade, de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de tocilizumab em doentes com ACG.

Duzentos e cinquenta e um (251) doentes com início de novo de ACG ou com episódios de agudização de ACG foram incluídos e distribuídos por um dos quatro braços de tratamento. O estudo consistiu num período de ocultação com a duração de 52 semanas (Parte 1), seguido de uma extensão em regime aberto com a duração de 104 semanas (Parte 2). O objetivo da Parte 2 foi descrever a segurança a longo prazo e a manutenção da eficácia após 52 semanas de tratamento com tocilizumab, avaliar a taxa de recidiva e a necessidade de tratamento com tocilizumab para além das 52 semanas, e obter conhecimento sobre o potencial efeito de tocilizumab como poupador de esteroides a longo prazo.

Foram comparados dois regimes de tocilizumab por via subcutânea (162 mg uma vez por semana e 162 mg de 2 em 2 semanas) com dois grupos controlo diferentes com placebo, aleatorizados em 2:1:1:1.

Todos os doentes receberam terapêutica de base com glucocorticoides (prednisona). Os grupos tratados com tocilizumab e um dos grupos tratados com placebo seguiram um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, enquanto o outro grupo tratado com placebo seguiu um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica corrente.

A duração da terapêutica com glucocorticoides durante o período de selecção e antes de tocilizumab (ou placebo) ser iniciado, foi semelhante nos 4 grupos de tratamento (ver Tabela 3).

Tabela 3. Duração da terapêutica com corticosteroides durante o período de selecção no Estudo WA28119

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Duração (dias)				
Média (desvio-padrão)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Máx	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Foi atingido o objetivo primário de eficácia, avaliado em função da proporção de doentes que à semana 52 atingiram uma remissão sustentada livre de esteroides com tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas comparativamente a placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas (Tabela 4).

O principal objetivo secundário de eficácia, também baseado na proporção de doentes que à semana 52 atingiram uma remissão sustentada, comparando tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas com placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, também foi atingido (Tabela 4).

Foi observado um efeito terapêutico superior estatisticamente significativo a favor de tocilizumab relativamente a placebo em se atingir remissão mantida livre de esteroides à semana 52 com tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, comparado com placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, e com placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas.

A percentagem de doentes a atingir remissão sustentada à semana 52 é apresentada na Tabela 4.

Objetivos secundários

A avaliação do tempo até à ocorrência de uma primeira agudização de ACG mostrou um risco de recidiva significativamente menor para o grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente aos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, e para o grupo de tocilizumab subcutâneo de 2 em 2 semanas comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (quando comparados com um nível de significância de 0,01). Nos doentes que entraram no ensaio com episódios de agudização de ACG bem como naqueles com início de novo da doença, a dose semanal de tocilizumab subcutâneo também mostrou uma diminuição clinicamente relevante no risco de recidiva comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (Tabela 4).

Dose cumulativa de glucocorticoides

A dose cumulativa de prednisona à semana 52 foi significativamente mais baixa nos dois grupos de tocilizumab comparativamente aos dois grupos de placebo (Tabela 4). Numa análise separada de doentes que receberam prednisona de resgate para tratar episódios de agudização de ACG durante as primeiras 52 semanas, a dose cumulativa de prednisona variou consideravelmente. A mediana da dose utilizada em doentes que necessitaram de resgate nos grupos de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas foram 3129,75 mg e 3847 mg, respetivamente. Ambas foram consideravelmente mais baixas do que nos grupos placebo associados a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e 52 semanas, de 4023,5 mg e 5389,5 mg, respetivamente.

Tabela 4. Resultados de eficácia do Estudo WA28119

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas N=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=49
Objetivo primário				
****Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Objetivo secundário principal				
Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas N=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=49
Outros objetivos secundários				
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09;1,42)
<i>Dose cumulativa de glucocorticoides (mg)</i>				
Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26 ²)	3296,00	NA	1862,00*	1862,00*
Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52 ²)	NA	3817,50	1862,00*	1862,00*
Objetivos exploratórios				
Taxa anualizada de recidiva, Semana 52 [§]				
Média (desvio-padrão)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (limite de significância para os testes de superioridade dos objetivos primário e secundário principal)

***Valor de p descritivo <0,005

****Episódio de agudização: recorrência de sinais ou sintomas de ACG e/ou VSE ≥30 mm/h – necessário aumento na dose de prednisona

Remissão: ausência de episódios de agudização e normalização da PCR

Remissão mantida: remissão desde a semana 12 à semana 52 – os doentes devem aderir ao regime de redução progressiva de prednisona definido no protocolo

¹ análise do tempo (em dias) entre a remissão clínica e o primeiro episódio de agudização da doença

² os valores de p são determinados utilizando a análise Van Elteren para dados não paramétricos

[§] não foi realizada análise estatística

NA = Não aplicável

HR = *Hazard Ratio* (taxa de risco)

IC = Intervalo de Confiança

Resultados de qualidade de vida

No estudo WA28119, os resultados SF-36 foram separados nas pontuações sumárias dos componentes físicos e mentais (PCF e PCM, respetivamente). A alteração média da PCF desde a linha de base até à semana 52 foi superior (mostrando uma melhoria superior) nos grupos com doses de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas [4,10; 2,76, respetivamente] comparativamente aos dois grupos placebo [placebo + 26 semanas; -0,28, placebo + 52 semanas; -1,49], apesar de apenas a comparação entre o grupo que fez a dose semanal de tocilizumab associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e o grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas (5,59, IC 99%: 8,6; 10,32) ter mostrado uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0024$). Para a PCM, a alteração média desde a linha de base até à semana 52 nos grupos com doses de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas [7,28; 6,12, respetivamente] foi superior quando comparada com o grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas [2,84] (apesar das diferenças não terem sido estatisticamente significativas [valor de $p=0,0252$ para o regime semanal, $p=0,1468$ para o regime de 2 em 2 semanas]) e semelhante ao grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas [6,67].

A Avaliação Global do doente relativa à atividade da doença foi avaliada por uma Escala Visual Analógica (EVA) de 0-100mm. A alteração média na EVA global do doente desde a linha de base até à semana 52 foi inferior (mostrando maior melhoria) nos grupos com doses de tocilizumab semanal e de 2 em 2 semanas [-19,0; -25,3; respetivamente] relativamente a ambos os grupos placebo [placebo + 26 semanas -3,4; placebo + 52 semanas -7,2] apesar de apenas o grupo de tocilizumab de 2 em 2 semanas com regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas ter mostrado uma diferença estatisticamente significativa comparativamente a placebo [placebo com regime de redução progressiva durante 26 semanas $p=0,0059$; e placebo com regime de redução progressiva durante 52 semanas $p=0,0081$].

As alterações na escala de fadiga FACIT desde a linha de base até à semana 52 foram calculadas para todos os grupos. A alteração média das pontuações [desvio-padrão] foram as seguintes: 5,61 [10,115] para tocilizumab semanalmente + 26 semanas, 1,81 [8,836] para tocilizumab de 2 em 2 semanas + 26 semanas, 0,26 [10,702] para placebo + 26 semanas e -1,63 [6,753] para placebo + 52 semanas.

As alterações nas pontuações EQ5D desde a linha de base até à semana 52 foram 0,10 [0,198] para tocilizumab semanal + 26 semanas, 0,05 [0,215] para tocilizumab de 2 em 2 semanas + 26 semanas, 0,07 [0,293] para placebo + 26 semanas e -0,02 [0,159] para placebo + 52 semanas. Pontuações elevadas indicam uma melhoria na escala de fadiga FACIT e no EQ5D.

Utilização intravenosa

AR

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab no alívio de sinais e sintomas da AR foi avaliada em cinco estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação. Foram incluídos nos estudos I-V doentes ≥ 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e que na linha de base tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas.

No Estudo I, tocilizumab em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com outros DMARDs vs. placebo e outros DMARDs. O objetivo primário de cada um dos cinco estudos foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20 à semana 24.

O Estudo I avaliou 673 doentes que não tinham sido tratados com MTX nos seis meses prévios à aleatorização e que não tinham descontinuado tratamento prévio com MTX devido a efeitos tóxicos clinicamente importantes ou ausência de resposta. A maioria dos doentes (67%) não tinha tido

exposição prévia a MTX. De quatro em quatro semanas foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab em monoterapia. O grupo comparador era MTX semanal (doses tituladas de 7,5 mg a um máximo de 20 mg por semana, durante um período de oito semanas).

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1.196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos coprimários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

O Estudo III avaliou 623 doentes com resposta clínica inadequada ao MTX. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

O Estudo IV avaliou 1.220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs em doses estáveis.

O Estudo V avaliou 499 doentes com resposta clínica inadequada ou intolerância a uma ou mais terapêuticas antagonistas do TNF. A terapêutica antagonista do TNF foi descontinuada antes da aleatorização. Foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

Resposta clínica

Em todos os estudos, aos 6 meses, os doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg apresentaram taxas de resposta ACR 20, 50, 70 superiores e estatisticamente significativas, comparativamente ao controlo (Tabela 5). No estudo I, a superioridade de tocilizumab 8 mg/kg foi demonstrada *versus* o comparador ativo MTX.

Independentemente da presença de fator reumatoide, idade, género, raça, número de tratamentos prévios ou estado da doença, o efeito do tratamento nos doentes foi semelhante. O início de ação foi rápido (logo à semana 2) e a magnitude da resposta continuou a melhorar com a duração do tratamento. Foram observadas respostas continuamente sustentadas durante mais de 3 anos nos estudos de extensão I-V a decorrer, em regime aberto.

Nos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, notaram-se melhorias significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR, incluindo: contagem de articulações dolorosas e tumefactas; avaliação global dos doentes e do médico; índice de incapacidade; avaliação da dor e da PCR, comparativamente a doentes a receber placebo mais MTX ou outros DMARDs em todos os estudos.

Nos estudos I – V, os doentes apresentavam uma pontuação média de atividade da doença inicial (*Disease Activity Score* (DAS28)) de 6,5 – 6,8. Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma redução significativa no DAS28 a partir da linha de base (melhoria média) de 3,1 – 3,4, comparativamente aos doentes no grupo controlo (1,3 – 2,1). A proporção de doentes que atingiu remissão clínica DAS28 (DAS28 < 2,6) à semana 24 foi significativamente maior nos doentes a receber tocilizumab (28 – 34%), comparativamente a 1 – 12% nos doentes do grupo controlo. No estudo II, 65% dos doentes atingiram um DAS28 < 2,6 à semana 104, comparativamente a 48% às 52 semanas e a 33% dos doentes à semana 24.

Numa análise coletiva dos estudos II, III e IV, a proporção de doentes no grupo tratado com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD vs. o grupo tratado com tocilizumab 4 mg/kg mais DMARD que atingiram uma resposta ACR 20, 50 e 70 foi significativamente superior (59% vs. 50%, 37% vs. 27%,

18% vs. 11%, respetivamente) ($p < 0,03$). De forma semelhante, a proporção de doentes que atingiram uma remissão DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) no grupo tratado com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARD foi significativamente superior à dos doentes tratados com tocilizumab 4 mg/kg mais DMARD (31% vs. 16%, respetivamente) ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Respostas ACR em estudos controlados com placebo/MTX/DMARDs (% de doentes)

	Estudo I AMBITION		Estudo II LITHE		Estudo III OPTION		Estudo IV TOWARD		Estudo V RADIATE	
Semana	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg+ DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52		20%***	4%							

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

** - $p < 0,01$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Resposta clínica major

Após 2 anos de tratamento com tocilizumab mais MTX, 14% dos doentes atingiram uma resposta clínica major (manutenção de uma resposta ACR70 durante 24 semanas ou mais).

Resposta radiográfica

No Estudo II, realizado em doentes com uma resposta inadequada a MTX, a inibição do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa pela alteração no índice de Sharp modificado e seus componentes, o índice de erosão e o índice de estreitamento da entrelinha articular. A inibição do dano articular estrutural foi demonstrada através de uma progressão radiográfica significativamente menor nos doentes a receber tocilizumab, comparativamente ao controlo (Tabela 6).

Na extensão em regime aberto do Estudo II, a inibição da progressão do dano articular estrutural nos doentes tratados com tocilizumab mais MTX foi mantida no segundo ano de tratamento. À semana 104 a variação média do índice de Sharp-Genant total relativamente ao valor basal foi significativamente menor nos doentes aleatorizados para tocilizumab 8 mg/kg mais MTX ($p < 0,0001$), comparativamente aos doentes que foram aleatorizados para placebo mais MTX.

Tabela 6. Alterações radiográficas médias durante 52 semanas no Estudo II

	PBO + MTX (+TCZ a partir da semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Índice de Sharp-Genant total	1,13	0,29*
Índice de erosão	0,71	0,17*
Índice de EEA	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Após 1 ano de tratamento com tocilizumab mais MTX, 85% dos doentes (n=348) não tiveram progressão do dano articular estrutural, tal como definido por uma variação no Índice de Sharp Total de zero ou menos, comparativamente a 67% dos doentes tratados com placebo mais MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Este permaneceu consistente após 2 anos de tratamento (83%; n=353). Noventa e três por cento (93%; n=271) dos doentes não tiveram progressão entre a semana 52 e a semana 104.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma melhoria de todos os resultados notificados por doentes (questionários *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), *Short Form-36* e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*). Foram observadas melhorias estatisticamente significativas nas pontuações do HAQ-DI em doentes tratados com tocilizumab, comparativamente a doentes tratados com DMARDs. Durante o período em regime aberto do Estudo II, a melhoria da função física foi mantida durante até 2 anos. À Semana 52, a variação média no HAQ-DI foi -0,58 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX, comparativamente a -0,39 no grupo placebo mais MTX. A variação média no HAQ-DI foi mantida à Semana 104 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

À semana 24 observaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina com tocilizumab, comparativamente a DMARDs ($p < 0,0001$). Os níveis médios de hemoglobina aumentaram à semana 2 e permaneceram dentro do intervalo normal até à semana 24.

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

O estudo VI (WA19924), um estudo de 24 semanas em dupla ocultação que comparou tocilizumab em monoterapia com adalimumab em monoterapia, avaliou 326 doentes com AR intolerantes ao MTX ou em que o tratamento continuado com MTX foi considerado inadequado (incluindo respondedores inadequados ao MTX). Os doentes no braço de tocilizumab receberam uma perfusão de tocilizumab (8 mg/kg) intravenoso (IV) a cada 4 semanas (q4w) e uma injeção subcutânea (SC) de placebo a cada 2 semanas (q2w). Os doentes no braço de adalimumab receberam uma injeção SC de adalimumab (40 mg) q2w mais uma perfusão de placebo IV q4w. Foi observado um efeito de tratamento superior e estatisticamente significativo a favor de tocilizumab, em relação ao adalimumab, no controlo da atividade da doença, da linha basal à semana 24, para o objetivo primário de alteração no DAS28 e para todos os objetivos secundários (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de Eficácia do Estudo VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valor p ^(a)
Objetivo Primário – Variação Média da Linha basal à Semana 24			
DAS28 (Média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (IC 95%)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Objetivos Secundários – Percentagem de Respondedores à Semana 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Resposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Resposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Resposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

a Valor de p ajustado por região e duração da AR para todos os objetivos e adicionalmente para o valor basal de todos os objetivos contínuos.

b Imputação de não-respondedor usada para os dados em falta. Multiplicidade controlada com o uso do Procedimento de Bonferroni-Holm.

O perfil global de acontecimentos adversos clínicos foi semelhante entre o tocilizumab e o adalimumab. A proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi distribuída entre os grupos de tratamento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Os tipos de reações adversas medicamentosas no braço de tocilizumab foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab e as reações adversas medicamentosas foram notificadas com uma frequência semelhante, comparadas com a Tabela 1. Foram notificadas infeções e infestações com uma maior incidência no braço de tocilizumab (48% vs. 42%), sem diferença na incidência de infeções graves (3,1%). Ambos os tratamentos em estudo induziram o mesmo padrão de alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança (diminuição na contagem de neutrófilos e plaquetas, elevação de ALT, AST e lípidos), no entanto, a magnitude das alterações e frequência de alterações mais marcadas foi superior com tocilizumab comparativamente a adalimumab. Quatro (2,5%) doentes no braço de tocilizumab e dois (1,2%) doentes no braço de adalimumab sofreram diminuição na contagem de neutrófilos de grau CTC (critério de terminologia comum) 3 ou 4. Onze (6,8%) doentes no braço de tocilizumab e cinco (3,1%) doentes no braço de adalimumab sofreram aumentos de ALT de grau CTC 2 ou superior. O aumento médio de LDL a partir da linha basal foi de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) para doentes no braço de tocilizumab e 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para doentes no braço de adalimumab. A segurança observada no braço de tocilizumab foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab e não foram observadas reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de tocilizumab é caracterizada por uma eliminação não linear, a qual é uma combinação de depuração linear e de eliminação Michaelis-Menten. A parte não linear da eliminação de tocilizumab leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteram com o tempo. Devido à dependência da depuração total nas concentrações séricas de tocilizumab, o tempo de semivida de tocilizumab também é dependente da concentração e varia dependendo do nível de concentração sérica. A análise farmacocinética populacional em qualquer população de doentes testada até à data indica não existir relação entre a depuração aparente e a presença de anticorpos anti-fármaco.

AR

Utilização intravenosa

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 3552 doentes com AR tratados com uma perfusão de uma hora de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab, de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas ou com 162 mg de

tocilizumab administrados por via subcutânea uma vez por semana ou de 2 em 2 semanas, durante 24 semanas.

Os seguintes parâmetros (média previsível $\pm$ DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$, concentração mínima ($C_{\min.}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ e concentração máxima ($C_{\max.}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ e os rácios de acumulação para a AUC e $C_{\max.}$ foram pequenos, 1,32 e 1,09, respetivamente. O rácio de acumulação para a $C_{\min.}$ foi superior (2,49), de acordo com o esperado com base na contribuição não linear da depuração com concentrações menores. O estado estacionário foi atingido após a primeira administração para $C_{\max.}$ e após 8 e 20 semanas para a AUC e $C_{\min.}$, respetivamente. A AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ e $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valores mais elevados que os valores médios de exposição da população de doentes (isto é, todos os pesos corporais) descritos acima. A curva dose-resposta de tocilizumab torna-se plana a uma exposição maior, resultando em um menor ganho de eficácia a cada aumento incremental de concentração de tocilizumab, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia, em doentes tratados com doses $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab. Por conseguinte, não são recomendadas doses de tocilizumab superiores a 800 mg por perfusão (ver secção 4.2).

Distribuição

Em doentes com AR, o volume de distribuição central foi de 3,72, o volume de distribuição periférico foi de 3,35, resultando num volume de distribuição em estado estacionário de 7,07.

Eliminação

Após a administração intravenosa, tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não-linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de $9,5 \text{ ml/h}$. A depuração não-linear dependente da concentração desempenha um papel principal com baixas concentrações de tocilizumab. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de tocilizumab, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear. O $t_{1/2}$ de tocilizumab foi dependente da concentração. No estado estacionário, após uma dose de 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, o $t_{1/2}$ efetivo reduziu num intervalo de doses de 18 dias para 6 dias, com concentrações decrescentes.

Linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Para as doses de 4 e 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, observou-se um aumento na AUC e na $C_{\min.}$ superior ao aumento proporcional em relação à dose. A $C_{\max.}$ aumentou proporcionalmente à dose. No estado estacionário, a AUC e a $C_{\min.}$ estimadas foram, respetivamente, 3,2 e 30 vezes superiores com 8 mg/kg quando comparado com 4 mg/kg .

Utilização subcutânea

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 3552 doentes com AR, tratados com 162 mg por via subcutânea por semana, 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas e 4 ou 8 mg/kg por via intravenosa de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas.

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Com a dose semanal de 162 mg , a média previsível ($\pm$ DP) da AUC 1 semana em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ foram 6,32, 6,30 e 5,27, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$.

Para a dose de 162 mg de 2 em 2 semanas, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC 2 semanas em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ foram 2,67, 6,02 e 2,12,

respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC e $C_{\min}$, e após 10 semanas para $C_{\max}$.

Absorção

Após a administração subcutânea nos doentes com AR, o $t_{\max}$ para as concentrações séricas de tocilizumab atingirem o máximo foi 2,8 dias. A biodisponibilidade para a formulação subcutânea foi 79%.

Eliminação

Para a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ aparente dependente da concentração é até 12 dias para os 162 mg semanais e 5 dias para os 162 mg de 2 em 2 semanas em doentes com AR em estado estacionário.

AIJs

Administração subcutânea

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com AIJs foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 140 doentes que foram tratados com 8 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg SC semanalmente (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC de 10 em 10 dias ou de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Estão disponíveis dados limitados relativos a exposições após administração subcutânea de tocilizumab em doentes com AIJs com idade inferior a 2 anos e peso corporal inferior a 10 kg.

Doentes com AIJs devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando receberem tocilizumab por via subcutânea (ver secção 4.2).

Tabela 8. Média previsível $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração SC na AIJs

Parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab	162 mg semanalmente ≥ 30 kg	162 mg de 2 em 2 semanas Inferior a 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Acumulação $C_{\max}$	3,66	1,88
Acumulação $C_{\min}$	4,39	3,21
Acumulação $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 semana ou 2 semanas para os dois regimes SC

Após a administração SC, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para ambos os regimes de 162 mg, semanal e de 2 em 2 semanas.

Absorção

Após a administração SC em doentes com AIJs, o tempo de semivida após absorção foi cerca de 2 dias, e a biodisponibilidade para a formulação subcutânea nos doentes com AIJs foi de 95%.

Distribuição

Em doentes pediátricos com AIJs, o volume central de distribuição foi de 1,87 l, o volume periférico de distribuição foi de 2,14 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 4,01 l.

Eliminação

A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e da depuração não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro da análise farmacocinética populacional e foi 5,7 ml/h em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil sistémica. Após

administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab em doentes com AIJs é superior a 14 dias para os regimes de 162 mg, semanal e de 2 em 2 semanas, durante o intervalo de dosagem no estado estacionário.

AIJp

Uso subcutâneo

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com AIJp foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 237 doentes tratados com 8 mg/kg IV de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg SC de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), ou 162 mg SC de 3 em 3 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Tabela 9. Média previsível $\pm$ DP dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração SC na AIJp

Parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab	162 mg de 2 em 2 semanas ≥ 30 kg	162 mg de 3 em 3 semanas Inferior a 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Acumulação $C_{\max}$	1,72	1,32
Acumulação $C_{\min}$	3,58	2,08
Acumulação $C_{\text{média}}$ ou AUC_{τ^*}	2,04	1,46

* τ = 2 semanas ou 3 semanas para os dois regimes SC

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para a dose de 10 mg/kg (peso corporal < 30 kg), e à semana 16 para a dose de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg). Após a dose SC, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para ambos os regimes de 162 mg, 2 em 2 semanas e de 3 em 3 semanas.

Absorção

Após a administração SC em doentes com AIJp, o tempo de semivida após absorção foi cerca de 2 dias, e a biodisponibilidade para a formulação subcutânea nos doentes com AIJp foi de 96%.

Distribuição

Em doentes pediátricos com AIJp, o volume central de distribuição foi de 1,97 l, o volume periférico de distribuição foi de 2,03 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 4,0 l.

Eliminação

A análise farmacocinética populacional em doentes com AIJp demonstrou haver um impacto relacionado com o tamanho corporal na depuração linear; neste sentido, a dosagem com base no peso corporal deve ser tida em consideração (ver Tabela 9).

Após a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab em doentes com AIJp é superior a 10 dias para doentes < 30 kg (162 mg SC de 3 em 3 semanas) e superior a 7 dias para doentes ≥ 30 kg (162 mg SC de 2 em 2 semanas) durante um intervalo de administração no estado estacionário. Após a administração intravenosa, o tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 6,25 ml/h. A depuração não linear dependente da concentração tem um papel fundamental em concentrações baixas de tocilizumab. Quando a via de depuração não linear fica saturada, com concentrações mais elevadas de tocilizumab, a depuração é maioritariamente determinada pela depuração linear.

ACG

Utilização subcutânea

A farmacocinética de tocilizumab em doentes com ACG foi determinada com recurso a um modelo farmacocinético populacional de um conjunto de dados de análise constituído por 149 doentes com ACG, tratados com 162 mg por via subcutânea todas as semanas ou com 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas. O modelo desenvolvido teve a mesma estrutura do modelo populacional farmacocinético desenvolvido anteriormente com base nos dados dos doentes com AR (ver Tabela 10).

Tabela 10. Média prevista $\pm$ desvio-padrão para os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário após administração subcutânea na ACG

Parâmetro farmacocinético de Tocilizumab	Subcutâneo	
	162 mg de 2 em 2 semanas	162 mg semanalmente
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Acumulação $C_{\text{máx}}$	2,18	8,88
Acumulação $C_{\text{mín}}$	5,61	9,59
Acumulação $C_{\text{média}}$ or AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 semanas ou 1 semana para os dois regimes SC

O perfil do estado estacionário após a dose semanal de tocilizumab foi praticamente plano, com muito poucas flutuações entre os valores mínimos e máximos, enquanto que houve flutuações substanciais para a administração de tocilizumab de 2 em 2 semanas. Aproximadamente 90% do estado estacionário (AUC_{τ}) foi atingido na semana 14 no grupo do regime de 2 em 2 semanas, e na semana 17 no grupo do regime semanal.

Com base na atual caracterização da farmacocinética, a concentração mínima de tocilizumab no estado estacionário é 50% superior nesta população relativamente às concentrações médias num grande conjunto de dados da população com AR. Estas diferenças ocorrem devido a razões desconhecidas. As diferenças farmacocinéticas não são acompanhadas por diferenças acentuadas nos parâmetros farmacodinâmicos pelo que a relevância clínica é desconhecida.

Em doentes com ACG, foi observada uma maior exposição em doentes com peso corporal inferior. Para o regime de dose semanal de 162 mg, a $C_{\text{méd}}$ no estado estacionário foi 51% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para o regime de 162 mg de 2 em 2 semanas, a $C_{\text{méd}}$ no estado estacionário foi 129% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para os doentes acima dos 100 kg ($n=7$) os dados são limitados.

Absorção

O $t_{1/2}$ de absorção foi cerca de 4 dias após a administração da dose subcutânea nos doentes com ACG. A biodisponibilidade para a formulação subcutânea foi de 0,8. Os valores medianos de $T_{\text{máx}}$ foram de 3 dias após a administração da dose semanal de tocilizumab e 4,5 dias após a administração da dose de tocilizumab de 2 em 2 semanas.

Distribuição

Nos doentes com ACG, o volume central de distribuição foi de 4,09 l, o volume periférico de distribuição foi 3,37 l, resultando num volume de distribuição no estado estacionário de 7,46 l.

Eliminação

A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é o somatório da depuração linear e não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 6,7 ml/h nos doentes com ACG.

Nos doentes com ACG, no estado estacionário, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab variou entre 18,3 e 18,9 dias para o regime de 162 mg semanais, e entre 4,2 e 7,9 dias para o regime de 162mg de 2 em 2 semanas. Perante concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumab é dominada pela depuração linear, foi obtido um $t_{1/2}$ efetivo de aproximadamente 32 dias a partir das estimativas do parâmetro populacional.

Populações especiais

Compromisso renal: Não foi realizado nenhum estudo formal acerca do efeito do compromisso renal na farmacocinética de tocilizumab. A maioria dos doentes nos estudos para a AR e ACG, na análise farmacocinética populacional tinha função renal normal ou compromisso renal ligeiro. Um compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina estimada com base na fórmula Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumab.

Aproximadamente um terço dos doentes no estudo para a ACS tinha compromisso renal moderado na linha de base (depuração da creatinina estimada de 30-59 ml/min). Não foi observado nenhum impacto na exposição a tocilizumab nestes doentes)

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Compromisso hepático: Não foi realizado nenhum estudo formal acerca do efeito do compromisso hepático na farmacocinética de tocilizumab.

Idade, género e etnia: A análise farmacocinética populacional em doentes com AR e ACG mostrou que a idade, o género e a origem étnica não afetaram a farmacocinética de tocilizumab.

Os resultados da análise farmacocinética populacional em doentes com AIJs e AIJp confirmam que o tamanho corporal é a única covariável que tem um impacto apreciável na farmacocinética de tocilizumab, incluindo a eliminação e absorção; neste sentido, a dosagem com base no peso corporal deve ser tida em consideração (ver Tabelas 8 e 9).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos de potencial carcinogénico porque os anticorpos monoclonais IgG1 não são considerados como tendo potencial carcinogénico intrínseco.

Os dados não clínicos disponíveis demonstraram o efeito da IL-6 na progressão de neoplasia e na resistência à apoptose de vários tipos de tumor. Estes dados não sugerem um risco relevante para aparecimento e progressão de cancro sob terapêutica com tocilizumab. Adicionalmente, não foram observadas lesões proliferativas num estudo de toxicidade crónica realizado durante 6 meses em macacos cinomolgos ou em ratinhos com deficiência em IL-6.

Os dados não clínicos disponíveis não sugerem um efeito do tratamento com tocilizumab na fertilidade. Não se observaram efeitos nos órgãos do sistema endócrino ativo e reprodutivo num estudo de toxicidade crónica em macacos cinomolgos, e a capacidade reprodutiva não foi afetada em ratinhos com deficiência em IL-6. Com tocilizumab, administrado a macacos cinomolgos durante o início da gestação, não se observou efeito nocivo direto ou indireto na gravidez ou no desenvolvimento embrionário-fetal. No entanto, observou-se um aumento ligeiro nos abortos/morte embrionária-fetal com exposição sistémica elevada ($> 100 \times$ a exposição humana) no grupo que recebeu uma dose

elevada de 50 mg/kg/dia, comparativamente ao placebo e a outros grupos com baixa dose. Embora a IL-6 não pareça ser uma citocina crítica para o crescimento fetal ou controlo imunológico da interface materna/fetal, não pode ser excluída uma relação desta ocorrência com tocilizumab.

O tratamento com um análogo murino não exerceu toxicidade em ratinhos jovens. Em particular, não houve compromisso de crescimento do esqueleto, da função imune e da maturação sexual.

O perfil de segurança não clínico de tocilizumab em macacos cinomolgos não sugere uma diferença entre as vias de administração intravenosa e subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
L-treonina
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior de modo a proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,9 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha fixa, contendo 162 mg de Avtozma, inserida numa caneta pré-cheia. A seringa está fechada por uma proteção de agulha rígida (borracha de poli-isopreno e polipropileno) e uma tampa em êmbolo elastomérica revestida com Fluorotec estéril (com silicone).

Avtozma caneta pré-cheia para utilização pelo doente está disponível em embalagens contendo:

- 1 caneta pré-cheia
- 4 canetas pré-cheias
- 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias (conjuntos de embalagens)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Avtozma é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única. Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, a caneta pré-cheia deve atingir a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), esperando 45 minutos antes da injeção de Avtozma. A caneta não deve ser agitada. Após a remoção da tampa, a injeção tem de iniciar-se dentro de 3 minutos, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a

agulha. Se a caneta pré-cheia não for utilizada em 3 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova caneta pré-cheia.

Se após pressionar a tampa de proteção da agulha, o indicador laranja não se mover, deve eliminar a caneta pré-cheia num recipiente não perfurável. Não tente reutilizar a caneta pré-cheia. A caneta pré-cheia fica bloqueada e a agulha coberta no interior da tampa de proteção de agulha quando se tenta reutilizar. Não repita a injeção com outras canetas pré-cheias. Peça ajuda ao seu profissional de saúde.

Não utilizar se o medicamento estiver turvo ou se tiver partículas, se a cor for qualquer outra além de incolor a amarelo, ou se qualquer parte da caneta pré-cheia parecer danificada.

Instruções completas para a administração de Avtozma numa caneta pré-cheia são dadas no Folheto Informativo.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/010
EU/1/24/1896/011
EU/1/24/1896/012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 fevereiro 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Binex, Ltd,
3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,
Incheon, República da Coreia

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
França

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Espanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve distribuir a todos os médicos que poderão prescrever/administrar Avtozma, um conjunto de materiais educacionais nas indicações terapêuticas AR, AIJs, AIJp e ACG contendo o seguinte:

- Documentação com Informação para o Médico
- Documentação com Informação para o Enfermeiro
- Documentação com Informação para o Doente

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e formato do material educacional, juntamente com um plano de comunicação (incluindo os modos de distribuição), antes da distribuição do conjunto de materiais educacionais.

A documentação com Informação para o Médico deve conter os seguintes elementos principais:

- Referência ao Resumo das Características do Medicamento (ex. link para website da EMA)
- Cálculo da dose (doentes com AR, AIJs e AIJp), preparação da perfusão e taxa de perfusão
- Risco de infeções graves
 - O medicamento não pode ser administrado a doentes com infeção ativa ou suspeita
 - O medicamento pode reduzir os sinais e sintomas de infeção aguda atrasando o diagnóstico
- Risco de Hepatotoxicidade
 - Deve ter-se precaução quando se considerar iniciar o tratamento com tocilizumab em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 1,5x LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 5x LSN.
 - Na AR, ACG, AIJp e AIJs, devem monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. As alterações de dose recomendadas, incluindo a descontinuação de tocilizumab, com base nos níveis das transaminases, devem seguir a secção 4.2. do RCM.
- Risco de perfurações gastrointestinais especialmente em doentes com história de diverticulite ou ulceração intestinal
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves
- A Documentação com Informação para o Doente (a ser entregue aos doentes pelos profissionais de saúde)
- Recomendações sobre como diagnosticar Síndrome de Ativação Macrofágica em doentes com AIJs
- Recomendações de interrupção de dose em doentes com AIJs e AIJp

A documentação com Informação para o Enfermeiro deve conter os seguintes elementos principais:

- Prevenção de erros médicos e reações associadas à injeção/perfusão
 - Preparação da injeção/perfusão
 - Taxa de perfusão
- Monitorização do doente relativamente a reações associadas à injeção/perfusão
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves

A documentação com Informação para o Doente deve conter os seguintes elementos principais:

- Folheto Informativo (com instruções de utilização para a via SC) (p. ex., link para o site da EMA)

- Cartão de alerta do doente
 - abordando o risco de contrair infeções que podem tornar-se graves se não forem tratadas. Adicionalmente, algumas infeções poderão reaparecer.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem Avtozma poderem desenvolver complicações de diverticulite, que podem tornar-se graves se não forem tratadas.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem Avtozma poderem desenvolver lesões hepáticas graves. A função hepática dos doentes irá ser monitorizada. Os doentes devem informar o médico imediatamente caso tenham sinais e sintomas de toxicidade hepática incluindo fadiga, dor abdominal e icterícia.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 80 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

80 mg/4 ml

1 frasco para injetáveis de 4 ml

4 frascos para injetáveis de 4 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição

O produto diluído deve ser utilizado de imediato

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/001 1 frasco para injetáveis

EU/1/24/1896/002 4 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 200 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

200 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis de 10 ml

4 frascos para injetáveis de 10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição

O produto diluído deve ser utilizado de imediato

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/003 1 frasco para injetáveis

EU/1/24/1896/004 4 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 400 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

400 mg/20ml

1 frasco para injetáveis de 20 ml

4 frascos para injetáveis de 20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição

O produto diluído deve ser utilizado de imediato

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/005 1 frasco para injetáveis

EU/1/24/1896/006 4 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Avtozma 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar permanecer a seringa em temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 30 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/007 1 seringa pré-cheia

EU/1/24/1896/008 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

Conjunto de embalagens: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar permanecer a seringa em temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 30 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) seringas pré-cheias (conjunto de embalagens)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias. Componente de um conjunto de embalagens, não pode ser vendido separadamente.

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar permanecer a seringa em temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 30 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar.

Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) seringas pré-cheias (conjunto de embalagens)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia

4 canetas pré-cheias

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 45 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/010 1 caneta pré-cheia

EU/1/24/1896/011 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
Conjunto de embalagens: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias
162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 45 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) canetas pré-cheias (conjunto de embalagens)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

4 canetas pré-cheias. Componente de um conjunto de embalagens, não pode ser vendido separadamente.

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 45 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU//24/1896/012 12 (3 x 4) canetas pré-cheias (conjunto de embalagens)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avtozma 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/4 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avtozma 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/10 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avtozma 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg/20 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avtozma 162 mg injeção
tocilizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

162 mg/0,9 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Avtozma 162 mg injeção
tocilizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

162 mg/0,9 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente**, que contém informação de segurança importante que deverá ter em atenção antes e durante o tratamento com Avtozma.

O que contém este folheto:

1. O que é Avtozma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Avtozma
3. Como é administrado Avtozma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Avtozma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Avtozma e para que é utilizado

Avtozma contém a substância ativa tocilizumab, que é uma proteína feita a partir de células imunitárias específicas (anticorpo monoclonal), que bloqueia as ações de um tipo específico de proteína (citocina) denominada interleucina-6. Esta proteína está envolvida em processos inflamatórios do organismo, e o seu bloqueio pode reduzir a inflamação no seu corpo. Avtozma ajuda a reduzir os sintomas tais como a dor e o inchaço das suas articulações e pode também melhorar a sua capacidade de realização das tarefas diárias. Avtozma demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

- **Avtozma é utilizado no tratamento de doentes adultos** com uma doença autoimune, a artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, se terapêuticas prévias não surtiram o efeito desejado. Avtozma é normalmente utilizado em combinação com metotrexato. No entanto, Avtozma pode ser usado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.
- Avtozma pode também ser utilizado para tratar a artrite reumatoide grave, ativa e progressiva, em doentes adultos sem tratamento prévio com metotrexato.
- **Avtozma é utilizado para tratar crianças com AIJs.** Avtozma é utilizado no tratamento de crianças com 2 ou mais anos de idade com **artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, bem como febre e erupção na pele. Avtozma é utilizado para melhorar os sintomas da AIJs e pode ser usado sozinho ou em combinação com metotrexato.

- **Avtozma é utilizado para tratar crianças com AIJp.** Avtozma é utilizado no tratamento de crianças com 2 ou mais anos de idade com **artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações. Avtozma é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp e pode ser usado sozinho ou em combinação com metotrexato.
- **Avtozma é utilizado para tratar adultos e crianças com 2 ou mais anos com síndrome de libertação de citocinas (SLC)** grave ou potencialmente fatal, um efeito indesejável em doentes tratados com células T modificadas com recetor antigénio quimérico (CAR), terapêuticas usadas para tratar certos tipos de cancro.
- **Avtozma é utilizado para tratar adultos** com doença por coronavírus 2019 (COVID-19) que se encontrem a receber corticosteroides sistémicos e que necessitem de oxigénio suplementar ou ventilação mecânica.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Avtozma

Não deverá ser-lhe administrado Avtozma

- se tem **alergia** ao tocilizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na Secção 6). (Ver as advertências especiais no fim desta secção com o subtítulo “Avtozma contém polissorbato”).
- se tem uma infeção ativa grave.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o médico ou o enfermeiro que lhe está a administrar a perfusão.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Avtozma.

- Se sentir **reações alérgicas**, tais como aperto no peito, sibilos (pieira), tontura grave ou sensação de desmaio, inchaço dos lábios ou erupção na pele, durante ou após a perfusão, **informe o seu médico de imediato**.
- Se tem uma **infeção** de qualquer tipo, de curta ou longa duração, ou se costuma ter infeções com frequência. **Informe o seu médico de imediato** se não se sentir bem. Avtozma pode reduzir a capacidade que o seu corpo tem para combater as infeções e pode agravar uma infeção existente ou aumentar a hipótese de contrair uma nova infeção.
- Se tiver tido **tuberculose** informe o seu médico. O seu médico procurará sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Avtozma. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, falta de energia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe o seu médico de imediato.
- Se tiver tido **úlceras intestinais ou diverticulite** informe o seu médico. Os sintomas incluiriam dor de barriga e alterações inexplicáveis dos hábitos intestinais acompanhadas de febre.
- Se tiver **doença do fígado** informe o seu médico. O seu médico poderá fazer-lhe um teste ao sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado antes de utilizar Avtozma.
- **Se qualquer doente tiver sido vacinado recentemente** (doente adulto ou criança) ou planeia vacinar-se, informe o seu médico. Todos os doentes, em especial crianças, devem ter a vacinação em dia antes do início da terapêutica com Avtozma, exceto se for necessário iniciar o tratamento com urgência. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Avtozma.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber Avtozma.

- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis aumentados de colesterol, informe o seu médico. Enquanto receber Avtozma estes fatores necessitam ser monitorizados.
- Se tem **problemas da função renal** moderados a graves, o seu médico irá monitorizá-lo(a).
- Se tem **dores de cabeça persistentes**.

O seu médico irá fazer análises ao seu sangue antes de lhe ser administrado Avtozma, e durante o seu tratamento, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos ou plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

Avtozma não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Se uma criança tiver história de **síndrome de ativação macrofágica** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber Avtozma.

Outros medicamentos e Avtozma

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento (ou se a sua criança estiver a tomar outros medicamentos, no caso de o doente ser a criança), ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. Avtozma pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam e pode ser necessário ajustar a dose destes. Caso esteja a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias ativas, **informe o seu médico**:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reduzir a inflamação
- sinvastatina ou atorvastatina, usadas para redução dos **níveis de colesterol**
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo a amlodipina), usados para tratar a **pressão arterial aumentada**
- teofilina, usada para tratar a **asma**
- varfarina ou fenprocoumon, usados para **tornar o sangue mais líquido**
- fenitoína, usada para tratar **convulsões**
- ciclosporina, usada para **suprimir o sistema imunitário** durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), usadas para **aliviar a ansiedade**.

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de tocilizumab com outros medicamentos biológicos usados no tratamento da AR, AIJs ou AIJp.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Avtozma não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico.

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Interrompa a amamentação se lhe vai ser administrado Avtozma e informe o seu médico. Antes de iniciar a amamentação faça um intervalo de pelo menos 3 meses após o seu último tratamento. Não se sabe se Avtozma é excretado no leite materno.

Os dados disponíveis até ao momento não sugerem qualquer efeito na fertilidade devido a este tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas. Se tiver tonturas, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Avtozma contém polissorbato

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado Avtozma

Este medicamento é sujeito a receita médica restrita prescrita pelo seu médico.

Avtozma ser-lhe-á administrado **através de uma veia por um médico ou enfermeiro**. Eles irão diluir a solução, montar uma perfusão intravenosa e monitorizá-lo durante e após o tratamento.

Doentes adultos com AR

A dose usual de Avtozma é de 8 mg por kg de peso corporal. Dependendo da sua resposta, o seu médico poderá diminuir a sua dose para 4 mg/kg e depois aumentar novamente para 8 mg/kg quando apropriado.

Os adultos receberão Avtozma através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 4 em 4 semanas, durante uma hora.

Crianças com AIJs (idade igual ou superior a 2 anos)

A dose usual de Avtozma depende do seu peso.

- Se pesar menos de 30 kg: a dose é de **12 mg por cada quilograma de peso corporal**
- Se pesar 30 kg ou mais, a dose é de **8 mg por cada quilograma de peso corporal**

A dose é calculada com base no seu peso corporal em cada administração.

As crianças com AIJs receberão Avtozma através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 2 em 2 semanas, durante uma hora.

Crianças com AIJp (idade igual ou superior a 2 anos)

A dose usual de Avtozma depende do seu peso.

- Se pesar menos de 30 kg: a dose é de **10 mg por cada quilograma de peso corporal**
- Se pesar 30 kg ou mais, a dose é de **8 mg por cada quilograma de peso corporal**

A dose é calculada com base no seu peso corporal em cada administração.

As crianças com AIJp receberão Avtozma através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 4 em 4 semanas, durante uma hora.

Doentes com SLC

A dose usual de Avtozma é de **8 mg por cada quilograma de peso corporal se pesar 30 kg ou mais**.

A dose é de **12 mg por cada quilograma de peso corporal se pesar menos de 30 kg**.

Avtozma pode ser administrado sozinho ou em associação com corticosteroides.

Doentes com COVID-19

A dose usual de Avtozma é de **8 mg por cada quilograma de peso corporal**. Poderá ser necessária uma segunda dose.

Se lhe for administrado mais Avtozma do que deveria

Não é provável que lhe seja administrado Avtozma a mais, uma vez que este é administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No entanto, se estiver preocupado fale com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Avtozma

Não é provável que se esqueça de uma dose de Avtozma, uma vez que é administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No entanto, se estiver preocupado fale com o seu médico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Avtozma

Não deve parar de utilizar Avtozma sem primeiro falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Avtozma pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis podem ocorrer pelo menos até 3 meses após a sua última dose de Avtozma.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

Estes são frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 doentes

Reações alérgicas durante ou após a perfusão:

- dificuldade em respirar, aperto no peito ou sensação de vertigem
- erupção cutânea, comichão, urticária, inchaço dos lábios, língua ou face

Se notar algum destes, informe o seu médico **imediatamente**.

Sinais de infeções graves:

- febre e arrepios
- bolhas na boca ou na pele
- dor de estômago

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- cansaço
- dor abdominal
- icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)

Se notar algum destes, informe o seu médico **assim que possível**.

Efeitos indesejáveis muito frequentes:

Estes podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes

- infeções do trato respiratório superior com sintomas típicos tais como tosse, nariz entupido, corrimento nasal, dor de garganta e dor de cabeça
- níveis de gordura no sangue (colesterol) aumentados.

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- infeção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), vesículas
- infeções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infeção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão arterial elevada
- ulceração da boca, dor no estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análise ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina revelado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes

- diverticulite (febre, náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago)
- zonas da boca vermelhas e inchadas
- aumento da gordura no sangue (triglicéridos)
- úlcera no estômago
- pedras nos rins
- diminuição do funcionamento da tiroide.

Efeitos indesejáveis raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea na pele, que pode levar à formação grave de bolhas e descamação da pele)
- reações alérgicas fatais (anafilaxia [fatal])
- inflamação do fígado (hepatite), icterícia

Efeitos indesejáveis muito raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Crianças com AIJs

Em geral, o tipo de efeitos indesejáveis em doentes com AIJs foi semelhante aos observados em adultos com AR. Alguns efeitos indesejáveis foram observados com mais frequência: nariz e garganta inflamados, diarreia, baixo número de glóbulos brancos e aumento das enzimas do fígado.

Crianças com AIJp

Em geral, o tipo de efeitos indesejáveis em doentes com AIJp foi semelhante aos observados em adultos com AR. Alguns efeitos indesejáveis foram observados com mais frequência: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sentir má-disposição (náuseas) e baixo número de glóbulos brancos.

5. Como conservar Avtozma

Manter Avtozma fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (entre 2 °C - 8 °C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se for necessário, a solução para perfusão diluída com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou solução injetável de cloreto de sódio 0,45% pode ser conservada em condições de refrigeração até 1 mês ou à temperatura ambiente até 30 °C durante um período de 48 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Avtozma

- A substância ativa é o tocilizumab.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Os outros componentes são L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Avtozma e conteúdo da embalagem

Avtozma é um concentrado para solução para perfusão. O concentrado é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido.

Avtozma é fornecido em frascos para injetáveis contendo 4 ml, 10 ml e 20 ml de concentrado para solução para perfusão. Embalagens de 1 e 4 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,

06410, Biot,

França

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Alemanha

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 2 643 71 81

BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τηλ: +36 1 231 0493

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para diluição antes da administração

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Apenas as soluções límpidas a ligeiramente opalescentes, incolores a amarelo pálido, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Avtozma. Para os sacos de perfusão de poli(cloreto de vinilo) (PVC), devem ser utilizados sacos de perfusão isentos de ftalato de bis(2-etil-hexilo) (isentos de PEHP).

Doentes adultos com AR, COVID-19 e SLC (≥ 30 kg)

Retirar de um saco de perfusão de 100 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (0,4 ml/kg) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 100 ml. O volume final deverá ser de 100 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Utilização na população pediátrica

Doentes com AIJs, AIJp e SLC ≥ 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 100 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (**0,4 ml/kg**) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 100 ml. O volume final deverá ser de 100 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJs e SLC < 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 50 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (**0,6 ml/kg**) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 50 ml. O volume final deverá ser de 50 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJp < 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 50 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogénios, de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), igual ao volume de concentrado de Avtozma necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Avtozma (**0,5 ml/kg**) deve ser retirada do frasco para injetáveis e colocada no saco de perfusão de 50 ml. O volume final deverá ser de 50 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

O Avtozma destina-se a utilização única.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Avtozma 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente**, que contém informação de segurança importante que deverá ter em atenção antes e durante o tratamento com Avtozma.

O que contém este folheto:

1. O que é Avtozma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Avtozma
3. Como utilizar Avtozma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Avtozma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Avtozma e para que é utilizado

Avtozma contém a substância ativa tocilizumab, que é uma proteína feita a partir de células imunitárias específicas (anticorpo monoclonal), que bloqueia a ação de uma proteína específica (citocina) denominada interleucina-6. Esta proteína está envolvida em processos inflamatórios do organismo, e o seu bloqueio pode reduzir a inflamação no seu corpo. Avtozma é utilizado no tratamento de:

- **adultos com artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave**, uma doença autoimune, se terapêuticas prévias não tiveram o efeito desejado.
- **adultos com artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva**, que não receberam tratamento prévio com metotrexato.

Avtozma ajuda a reduzir os sintomas de AR tais como a dor e o inchaço das suas articulações e pode melhorar também a sua capacidade de realização das tarefas diárias. Avtozma demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

Avtozma é normalmente administrado em combinação com outro medicamento para a AR, chamado metotrexato. No entanto, Avtozma pode ser administrado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.

- **adultos com uma doença das artérias chamada arterite das células gigantes (ACG)**, causada por inflamação das maiores artérias do corpo, especialmente aquelas que fornecem o sangue à cabeça e ao pescoço. Os sintomas incluem dor de cabeça, cansaço e dor no maxilar. Os efeitos podem incluir AVC e cegueira.

Avtozma pode reduzir a dor e o inchaço nas artérias e veias da sua cabeça, pescoço e braços.

A ACG é frequentemente tratada com medicamentos chamados esteroides. Geralmente são efetivos, mas poderão ter efeitos indesejáveis se utilizados em doses elevadas durante um longo período de tempo. Reduzir a dose de esteroides também pode levar a um episódio de agudização de ACG. Associar Avtozma ao tratamento significa que os esteroides poderão ser utilizados por um período de tempo menor, ao mesmo tempo que continua a controlar a ACG.

- **crianças e adolescentes, com 1 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) ativa**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, além de febre e erupção cutânea.

Avtozma é utilizado para melhorar os sintomas da AIJs. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

- **crianças e adolescentes com 2 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa**. Esta é uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações.

Avtozma é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Avtozma

Não utilize Avtozma

- se tem, ou se a criança doente de quem cuida tem alergia ao tocilizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). (Ver as advertências especiais no final desta secção com o subtítulo “Avtozma contém polissorbato”)
- se tem, ou se a criança doente de quem cuida, tem uma infeção ativa grave.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe um médico. Não utilize Avtozma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Avtozma.

- Se sentir **reações alérgicas**, tais como aperto no peito, sibilos (pieira), tontura grave ou sensação de desmaio, inchaço dos lábios, da língua, da face ou comichão na pele, urticária ou erupção na pele, durante ou após a injeção, **informe o seu médico imediatamente**.
- Se teve quaisquer sintomas de reações alérgicas após a administração de Avtozma, não tome a próxima dose até ter informado o seu médico E o seu médico lhe ter dito para tomar a próxima dose.
- Se tem uma **infeção** de qualquer tipo, de curta ou longa duração, ou se costuma ter infeções com frequência. **Informe o seu médico imediatamente** se não se sentir bem. Avtozma pode reduzir a capacidade que o seu corpo tem para combater as infeções e pode agravar uma infeção existente ou aumentar a hipótese de contrair uma nova infeção.
- Se tiver tido **tuberculose** informe o seu médico. O seu médico procurará sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Avtozma. Informe o seu médico imediatamente se

surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica.

- Se tiver tido **úlceras intestinais** ou **diverticulite** informe o seu médico. Os sintomas incluiriam dor abdominal e alterações inexplicáveis nos hábitos intestinais acompanhadas de febre.
- Se tiver **doença do fígado**, informe o seu médico. O seu médico poderá fazer-lhe um teste ao sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado antes de utilizar Avtozma.
- **Se qualquer doente tiver sido vacinado recentemente** ou planeia vacinar-se, informe o seu médico. Todos os doentes devem ter a vacinação em dia antes do início do tratamento com Avtozma. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Avtozma.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber Avtozma.
- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis de colesterol aumentados, informe o seu médico. Enquanto receber Avtozma estes fatores necessitam ser monitorizados.
- Se tem **problemas da função renal** moderados a graves, o seu médico irá monitorizá-lo(a).
- Se tem **dores de cabeça persistentes**.

O seu médico irá fazer uma análise ao seu sangue antes de receber Avtozma, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

A injeção subcutânea de Avtozma não é recomendada para utilização em crianças com menos de 1 ano de idade. Avtozma não deve ser administrado a crianças com AIJs com peso inferior a 10 kg.

Se uma criança tiver história de **síndrome de ativação macrofágica** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber Avtozma.

Outros medicamentos e Avtozma

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. Avtozma pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam e pode ser necessário ajustar a dose destes. Caso esteja a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias ativas, **informe o seu médico**:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reduzir a inflamação
- sinvastatina ou atorvastatina, níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, a amlodipina), utilizados para tratar a pressão sanguínea aumentada
- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o seu sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de tocilizumab com outros medicamentos biológicos para o tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Avtozma não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico.

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Interrompa a amamentação se lhe vai ser administrado Avtozma e informe o seu médico. Faça um intervalo de pelo menos 3 meses entre o seu último tratamento e o início da amamentação. Não se sabe se Avtozma passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas. Se tiver tonturas, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Avtozma contém polissorbato

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Avtozma

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O tratamento será prescrito e iniciado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e ACG.

A dose recomendada

A dose para adultos com AR e ACG é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), administrado uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJs (com 1 ou mais anos de idade)

A dose usual de Avtozma depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), de 2 em 2 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJp (com 2 ou mais anos de idade)

A dose usual de Avtozma depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), **de 3 em 3 semanas**
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), **de 2 em 2 semanas**.

Avtozma é administrado por injeção por baixo da pele (*via subcutânea*). No início, o seu médico ou enfermeiro poderão injetar Avtozma. No entanto, o seu médico pode decidir que pode injetar Avtozma a si mesmo. Neste caso, irá receber formação em como injetar Avtozma a si mesmo. No caso de doentes que não conseguem autoadministrar a injeção, como as crianças, os pais e os responsáveis irão receber treino sobre como administrar uma injeção de Avtozma.

Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre como administrar a injeção a si mesmo ou à criança doente de quem cuida. Irá encontrar mais informação em “Instruções para a administração” no final deste folheto.

Se utilizar mais Avtozma do que deveria

Não é provável que receba Avtozma a mais, uma vez que este é administrado numa seringa pré- cheia. No entanto, se estiver preocupado informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se um adulto com AR ou ACG ou uma criança ou adolescente com AIJs falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar Avtozma exatamente como foi prescrito pelo seu médico. Controle a sua próxima dose.

- No caso de não receber a sua dose semanal até 7 dias do dia programado, tome a sua dose no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose quinzenal (de 2 em 2 semanas) até 7 dias, do dia programado, administre a dose logo que se lembre e tome a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Avtozma, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se uma criança ou adolescente com AIJp falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar Avtozma exatamente como foi prescrito pelo médico. Controle a próxima dose.

- No caso de uma dose não ser administrada até 7 dias do dia programado, injete a dose logo que se lembre e administre a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de uma dose não ser administrada há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Avtozma, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Avtozma

Não deve parar de utilizar Avtozma sem discutir primeiro o assunto com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Avtozma pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer 3 meses ou mais após a sua última dose de Avtozma.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

Estes são frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 doentes

Reações alérgicas durante ou após a injeção:

- dificuldade em respirar, aperto no peito ou sensação de desmaio
- erupção na pele, comichão, urticária, inchaço dos lábios, da língua ou da face

Se notar algum destes, informe o seu médico **imediatamente**.

Sinais de infeções graves:

- febre e arrepios
- bolhas na boca ou na pele
- dor de estômago

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- cansaço
- dor abdominal
- icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)

Se notar algum destes, informe o seu médico **assim que possível**.

Efeitos indesejáveis muito frequentes:

Estes podem afetar 1 em cada 10 doentes ou mais

- infecções do trato respiratório superior com sintomas típicos tais como tosse, nariz entupido, corrimento nasal, dor de garganta e dor de cabeça
- níveis de gordura no sangue (*colesterol*) aumentados
- reações no local da injeção

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- infecção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), bolhas
- infecções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infecção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão sanguínea elevada
- ulceração da boca, dor de estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análises ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina demonstrado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes

- diverticulite (febre, náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago)
- zonas da boca vermelhas e inchadas
- aumento da gordura no sangue (triglicéridos)
- úlcera no estômago
- pedras nos rins
- diminuição do funcionamento da tiroide.

Efeitos indesejáveis raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea na pele, que pode levar à formação grave de bolhas e descamação da pele)
- reações alérgicas fatais (anafilaxia [fatal])
- inflamação do fígado (hepatite), icterícia

Efeitos indesejáveis muito raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp são geralmente semelhantes aos dos adultos. Alguns efeitos indesejáveis são observados com mais frequência em crianças e adolescentes: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sensação de enjojo (náusea), e baixa contagem de células brancas do sangue.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Avtozma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia e na embalagem exterior (EXP e VAL., respetivamente). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

Não utilizar se o medicamento estiver turvo ou se tiver partículas, se a cor for qualquer outra além de incolor a amarelo, ou se qualquer parte da seringa pré-cheia parecer danificada.

A seringa não deve ser agitada. Após remover a tampa, a injeção tem de começar dentro de 5 minutos para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a seringa pré-cheia não for utilizada em 5 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

Se após a inserção da agulha não conseguir premir o êmbolo, deve eliminar a seringa pré-cheia num recipiente não perfurável e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Avtozma

- A substância ativa é o tocilizumab.
Cada seringa pré-cheia de 0,9 ml contém 162 mg de tocilizumab.
- Os outros componentes são L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Avtozma e conteúdo da embalagem

Avtozma é uma solução injetável. A solução é incolor a amarela.

Avtozma é fornecido numa seringa pré-cheia de 0,9 ml contendo 162 mg de tocilizumab solução injetável.

Avtozma seringa pré-cheia para utilização pelo doente está disponível em embalagens contendo:

- 1 seringa pré-cheia
- 4 seringas pré-cheias
- 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias (conjuntos de embalagens)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
França

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções de utilização

Leia e siga as Instruções de Utilização que acompanham o seu Avtozma seringa pré-cheia antes de utilizar pela primeira vez e cada vez que receber uma prescrição de recarga. Podem existir informações novas. Antes de utilizar Avtozma, assegure-se de que o seu prestador de cuidados de saúde lhe mostra a forma correta de utilização.

Informação Importante

- **Não** remova a tampa da seringa pré-cheia até estar preparado para injetar Avtozma.
- **Não tente, em circunstância alguma, desmontar a seringa pré-cheia.**
- **Não** tente reutilizar a mesma seringa.
- **Não** agite a seringa pré-cheia.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia caso tenha caído ou esteja danificada.
- **Aconselhamento ao doente relativamente a reações de hipersensibilidade (ou anafilaxia):** se desenvolver sintomas tais como, entre outros, erupção cutânea, comichão, calafrios, inchaço da cara, dos lábios, da língua ou da garganta, dor no peito, sibilos (pieira), dificuldade em respirar ou em engolir ou sensação de tontura ou desmaio em qualquer momento em que não está no hospital, durante ou após uma injeção, deve procurar cuidados médicos imediatamente.

Conservação de Avtozma

- Conserve sempre a seringa pré-cheia não utilizada na embalagem original num frigorífico a uma temperatura entre 2 °C – 8 °C. **Não** congele.
- Uma vez retirada do frigorífico, Avtozma pode ser conservado até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C. Caso não seja utilizado no espaço de 3 semanas, Avtozma deve ser eliminado.
- Mantenha a seringa pré-cheia afastada da luz solar direta.
- **Não** retire a seringa pré-cheia da respetiva embalagem original durante o armazenamento.
- **Não** deixe a seringa pré-cheia sem supervisão.
- Mantenha a seringa pré-cheia fora do alcance das crianças. Contém peças pequenas.

Partes da seringa pré-cheia (ver Figura A)

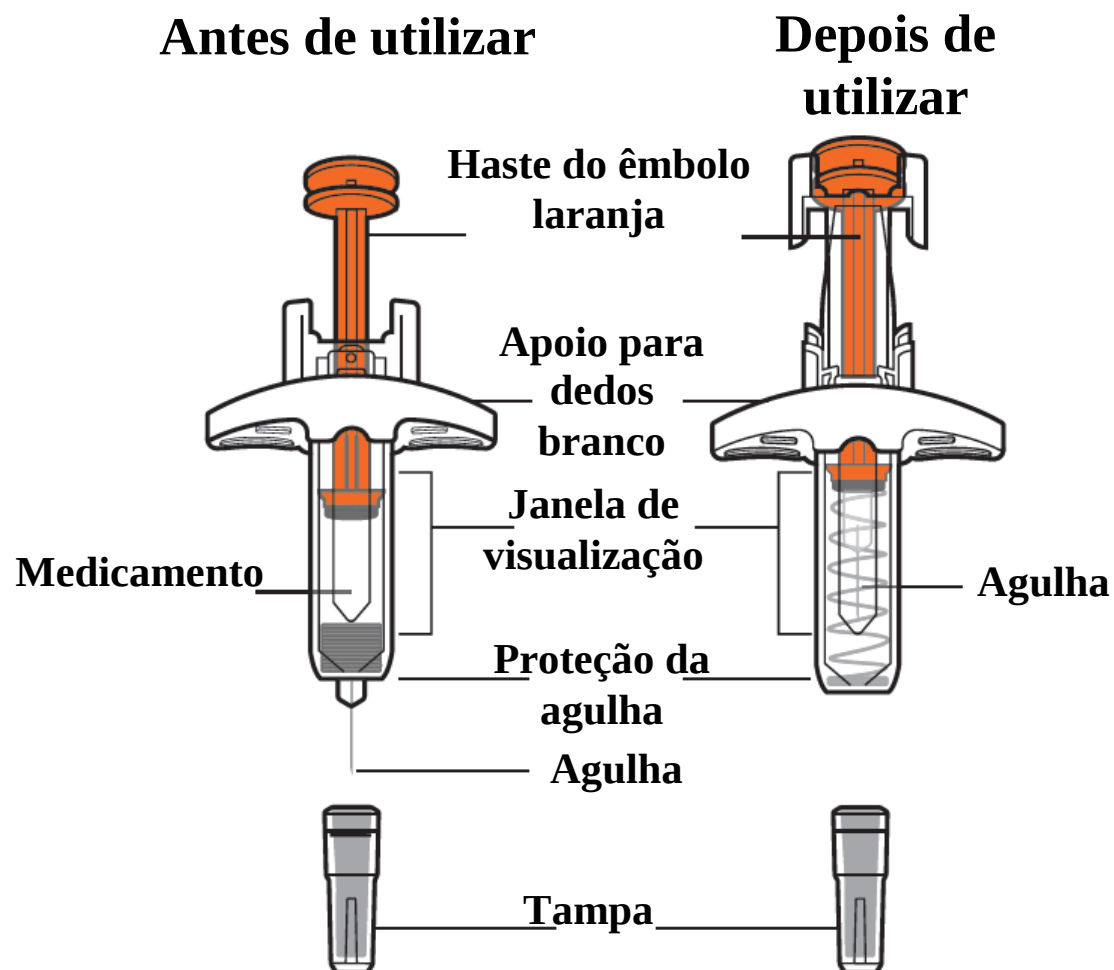
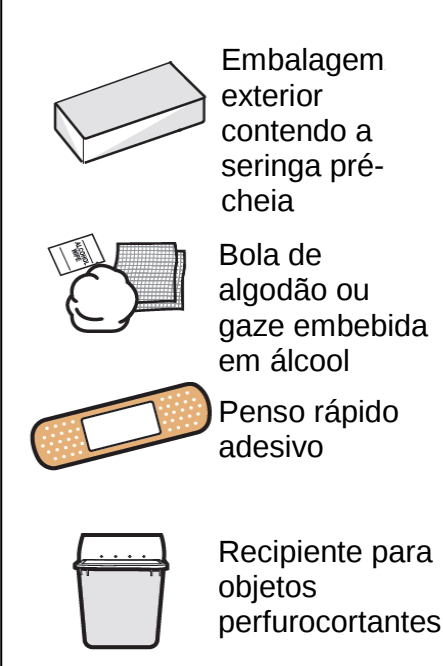
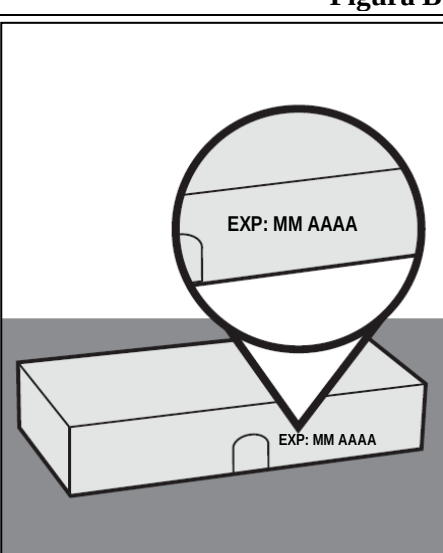


Figura A

Preparação para a injeção

 Embalagem exterior contendo a seringa pré-cheia Bola de algodão ou gaze embebida em álcool Penso rápido adesivo Recipiente para objetos perfurocortantes	1. Reúna os materiais para a injeção. - Prepare uma superfície limpa e lisa, como uma mesa ou um balcão, numa área bem iluminada - Retire a embalagem contendo a seringa pré-cheia do frigorífico. - Certifique-se de que tem os seguintes materiais (ver Figura B): - Embalagem exterior contendo Avtozma seringa pré-cheia Não incluído na embalagem exterior: - Bola de algodão ou gaze - Penso rápido adesivo - Recipiente para objetos perfurocortantes - Gaze embebida em álcool
 Figura C	2. Inspeção a embalagem - Observe a embalagem e certifique-se de que tem o medicamento e a dosagem corretos. (Avtozma) - Verifique a data de validade na embalagem exterior para garantir que não foi ultrapassada (expirou) • Não utilize a seringa pré-cheia caso o prazo de validade tenha sido ultrapassado. • Caso esteja a abrir a embalagem exterior pela primeira vez, não utilize a seringa pré-cheia se parecer ter sido aberta ou danificada e inspecione-a para verificar se está devidamente selada.

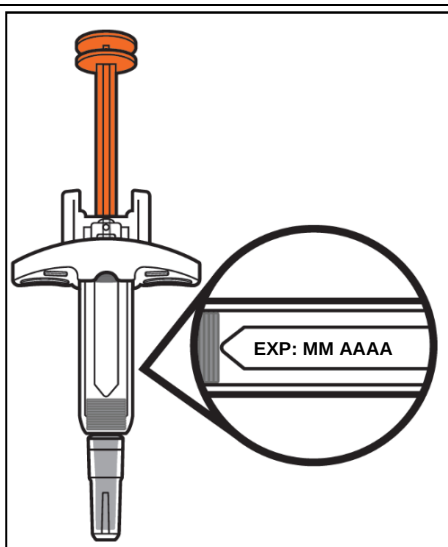


Figura D

3. Inspeção a seringa pré-cheia.

- a. Abra a embalagem exterior e retire 1 seringa pré-cheia de utilização única da embalagem exterior. Volte a colocar as Avtozma seringas pré-cheias remanescentes no frigorífico.
- b. Verifique a data de validade do Avtozma seringa pré-cheia (ver **Figura D**).
 - **Não** utilize a seringa pré-cheia se a data de validade tiver sido ultrapassada (expirado). Se a data de validade tiver terminado, elimine a seringa pré-cheia cuidadosamente no seu recipiente para objetos afiados e utilize uma nova.
- c. Verifique a seringa pré-cheia para garantir que não está danificada e não apresenta fugas.
 - **Não** utilize a seringa pré-cheia se tiver caído, estiver danificada ou apresentar fugas.

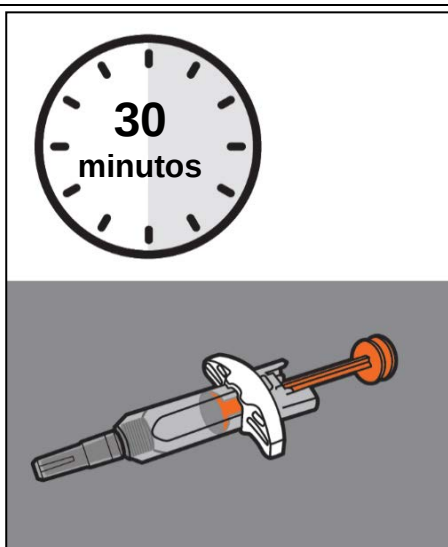


Figura E

4. Aguarde 30 minutos.

- a. Deixe a seringa pré-cheia fora da embalagem à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C para permitir que aqueça (ver **Figura E**).
 - **Não** aqueça a seringa pré-cheia utilizando fontes de calor, tais como água quente ou micro-ondas.
 - **Não** deixe a seringa pré-cheia sob a luz solar direta.
 - **Não** retire a tampa enquanto permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente.
 - Se a seringa pré-cheia não atingir a temperatura ambiente, isto poderá causar desconforto e poderá levar mais tempo a acionar o êmbolo.

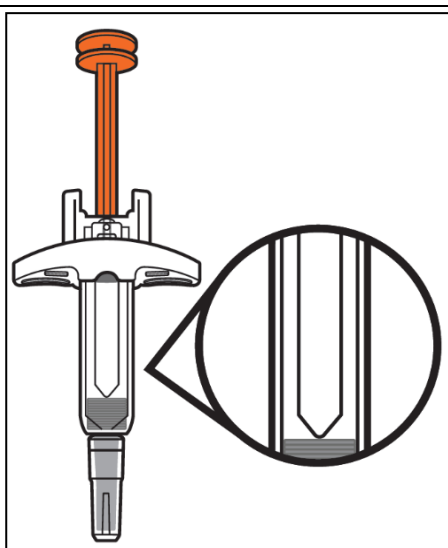


Figura F

5. Inspeção a medicação.

- a. Segure a sua Avtozma com a tampa a apontar para baixo.
- b. Observe o medicamento e confirme se o líquido é límpido e incolor a amarelo pálido e não contém partículas ou aglomerados (ver **Figura F**).
 - **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver a cor alterada, estiver turvo ou contiver partículas ou aglomerados. Elimine cuidadosamente a seringa pré-cheia num recipiente para objetos perfurocortantes e utilize uma nova.
 - É normal existirem bolhas de ar.

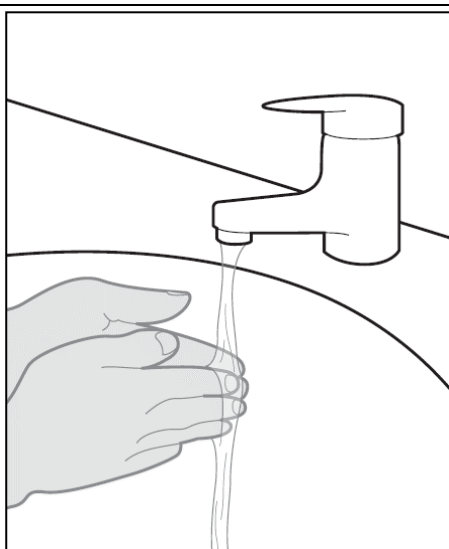


Figura G

6. Lave as suas mãos.

- a. Lave as suas mãos com água e sabão e seque-as bem (ver **Figura G**).

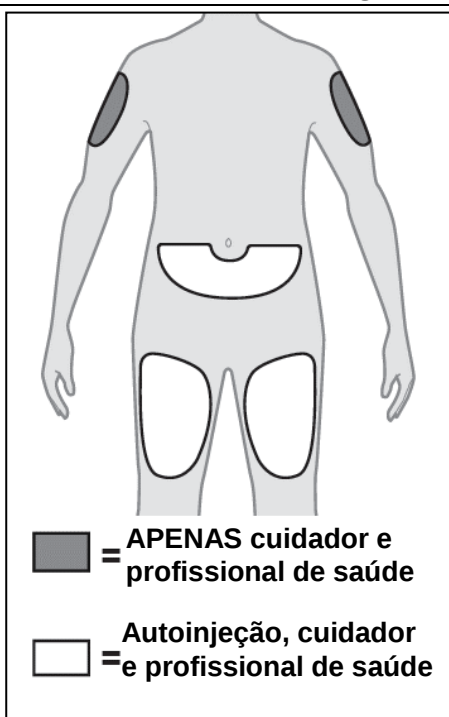


Figura H

7. Escolha um local adequado para a injeção (ver Figura H).

- a. Pode administrar a injeção.
- Na parte da frente das coxas.
 - No abdômen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
 - Na área externa da parte superior do braço (apenas se for cuidador ou profissional de saúde).
 - **Não** tente administrar a si mesmo na parte superior do braço.
 - Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos a 2,5 cm da área que usou na injeção anterior.
 - **Não** dê a injeção em sinais, cicatrizes, nódulos negros ou em áreas onde a pele está sensível, vermelha ou dura.
 - **Não** dê a injeção através do vestuário.

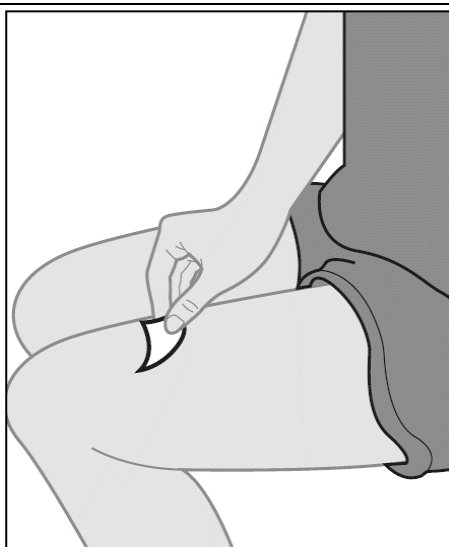


Figura I

8. Limpe o local da injeção.

- a. Limpe o local da injeção com gaze embebida em álcool e deixe secar ao ar durante aproximadamente 10 segundos (ver **Figura I**). Desta forma reduz o risco de infeção.
- **Não** volte a tocar no local da injeção antes de dar a injeção.
 - **Não** ventile ou sopre sobre a área limpa.

Administração da injeção

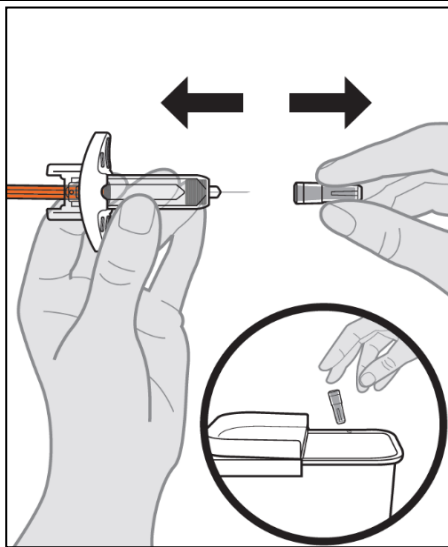


Figura J

9. Remova a tampa.

- a. Com uma mão, segure a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa.
Com a outra mão, puxe cuidadosamente, de uma só vez, a tampa (ver **Figura J**).
Nota: se não conseguir remover a tampa, deve pedir ajuda a um cuidador ou contactar o seu profissional de saúde.
 - **Não** segure o êmbolo ao remover a tampa.
 - Poderá ver uma gota de líquido na ponta da agulha. É algo normal.
 - Se a seringa pré-cheia não for utilizada nos 5 minutos após a remoção da tampa, a seringa pré-cheia deve ser eliminada no recipiente não perfurável ou recipiente para objetos perfurocortantes e deve ser utilizada uma nova seringa pré-cheia.
- b. Elimine a tampa de imediato no seu recipiente para objetos afiados (ver o passo 14. **Elimine a seringa pré-cheia** e a **Figura N**)
 - **Não** volte a colocar a tampa na seringa pré-cheia.
 - **Não** toque na tampa da agulha na ponta da seringa pré-cheia, para evitar um ferimento accidental com a agulha.

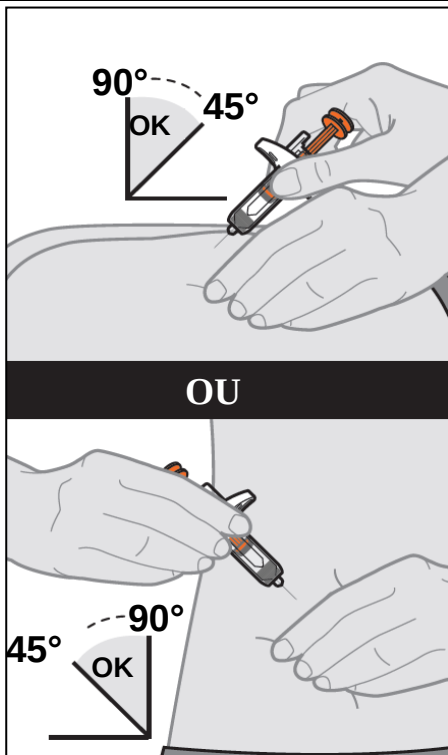


Figura K

10. Insira a seringa pré-cheia no local da injeção.

- a. Com uma mão, faça cuidadosamente uma prega na pele do local da injeção.

Nota: fazer uma prega na pele é importante para assegurar que injeta sob a pele (no tecido adiposo), mas não mais profundamente (no músculo).
 - **Não** puxe o êmbolo para trás em nenhum momento.
- b. Com um movimento rápido e firme, insira a agulha completamente na prega da pele a um ângulo de 45° a 90° (ver **Figura K**).

Nota: é importante aplicar o ângulo correto para garantir que o medicamento é administrado debaixo da pele (no tecido adiposo), caso contrário a injeção pode ser dolorosa e o medicamento pode não funcionar.

- **Não** toque no êmbolo enquanto estiver a inserir a agulha na pele.

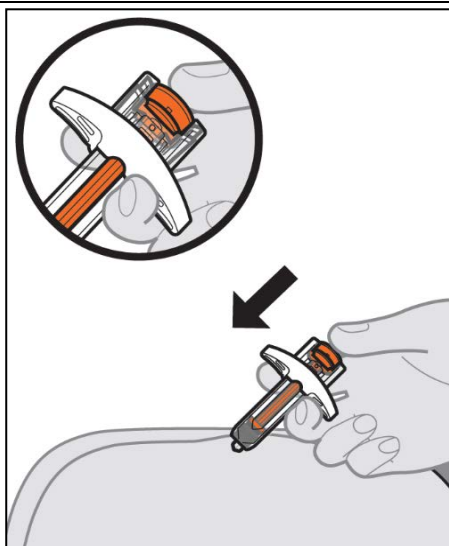


Figura L

11. Dê a injeção.

- a. Após a inserção da agulha, solte a prega.
- b. Empurre lentamente o êmbolo na totalidade até que a dose completa do medicamento seja administrada e a seringa fique vazia (ver **Figura L**).
 - Se não for possível pressionar o êmbolo, elimine a seringa pré-cheia e utilize uma seringa pré-cheia nova.
 - **Não** mude a posição da seringa pré-cheia após iniciar a injeção.
 - Se o êmbolo não for totalmente pressionado, a proteção da agulha não irá estender-se para cobrir a agulha quando esta é removida.
 - No caso de a agulha não ficar coberta, proceda com cuidado para eliminar a seringa (ver o passo 14. **Elimine a seringa pré-cheia**).

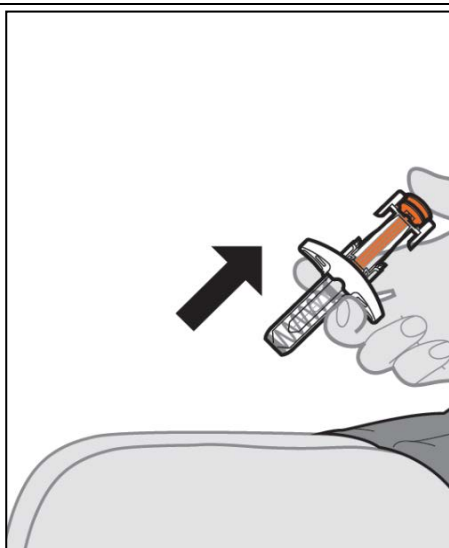


Figura M

12. Remova a seringa pré-cheia do local da injeção.

- a. Após a seringa pré-cheia estar vazia, remova a agulha do local da injeção e solte o êmbolo até que a agulha fique totalmente coberta pela proteção (ver **Figura M**).
 - Pode ocorrer algum sangramento (ver o passo 13. **Cuide do local da injeção**).
 - Caso o medicamento entre em contacto com a pele, lave a área onde o medicamento tocou com água.
 - **Não** reutilize a seringa pré-cheia.

Após a injeção

13. Cuide do local da injeção.

- a. Se ocorrer um pequeno sangramento, trate o local da injeção pressionando ligeiramente, não esfregando, com uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso rápido adesivo, caso seja necessário.
 - **Não** esfregue o local da injeção.



Figura N

14. Elimine a seringa pré-cheia.

- a.** Coloque a seringa pré-cheia no recipiente para objetos perfurocortantes imediatamente após a utilização (ver **Figura N**).

Nota: se a sua injeção for administrada por outra pessoa, esta pessoa também deve ter cuidado ao remover a seringa pré-cheia e a eliminá-la para evitar ferimentos acidentais com a agulha e transmissão de infecções.

- **Não** reutilize a seringa pré-cheia.
- **Não** volte a colocar a tampa na seringa pré-cheia.
- **Não** deite fora (elimine) o seu recipiente para objetos perfurocortantes no lixo doméstico.
- **Não** recicle o seu recipiente para objetos perfurocortantes.
- Mantenha Avtozma seringa pré-cheia e o recipiente de eliminação fora do alcance das crianças.

Deite fora o recipiente cheio como indicado pelo seu profissional de saúde ou farmacêutico. Se não tiver um recipiente para objetos perfurocortantes, pode utilizar um recipiente de uso doméstico que possa ser fechado e não seja perfurável. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

15. Registe a sua injeção

- a.** Escreva a data, a hora e o local específico do seu corpo onde administrou a injeção.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Avtozma 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente**, que contém informação de segurança importante que deverá ter em atenção antes e durante o tratamento com Avtozma.

O que contém este folheto:

1. O que é Avtozma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Avtozma
3. Como utilizar Avtozma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Avtozma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Avtozma e para que é utilizado

Avtozma contém a substância ativa tocilizumab, que é uma proteína feita a partir de células imunitárias específicas (anticorpo monoclonal), que bloqueia a ação de uma proteína específica (citocina) denominada interleucina-6. Esta proteína está envolvida em processos inflamatórios do organismo, e o seu bloqueio pode reduzir a inflamação no seu corpo. Avtozma é utilizado no tratamento de:

- **adultos com artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave**, uma doença autoimune, se terapêuticas prévias não tiveram o efeito desejado.
- **adultos com artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva**, que não receberam tratamento prévio com metotrexato.

Avtozma ajuda a reduzir os sintomas da AR tais como a dor e o inchaço das suas articulações e pode melhorar também a sua capacidade de realização das tarefas diárias. Avtozma demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

Avtozma é normalmente administrado em combinação com outro medicamento para a AR, chamado metotrexato. No entanto, Avtozma pode ser administrado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.

- **adultos com uma doença das artérias chamada arterite das células gigantes (ACG)**, causada por inflamação das maiores artérias do corpo, especialmente aquelas que fornecem o sangue à cabeça e ao pescoço. Os sintomas incluem dor de cabeça, cansaço e dor no maxilar. Os efeitos podem incluir AVC e cegueira.

Avtozma pode reduzir a dor e o inchaço nas artérias e veias da sua cabeça, pescoço e braços.

A ACG é frequentemente tratada com medicamentos chamados esteroides. Geralmente são efetivos, mas poderão ter efeitos indesejáveis se utilizados em doses elevadas durante um longo período de tempo. Reduzir a dose de esteroides também pode levar a um episódio de agudização de ACG. Associar Avtozma ao tratamento significa que os esteroides poderão ser utilizados por um período de tempo menor, ao mesmo tempo que continua a controlar a ACG.

- **crianças e adolescentes, com 12 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) ativa**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, além de febre e erupção cutânea.

Avtozma é utilizado para melhorar os sintomas da AIJs. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

- **crianças e adolescentes com 12 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa**. Esta é uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações.

Avtozma é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Avtozma

Não utilize Avtozma

- se tem, ou se a criança doente de quem cuida tem, alergia ao tocilizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). (Ver as advertências especiais no final desta secção com o subtítulo “Avtozma contém polissorbato”)
- se tem, ou se a criança doente de quem cuida tem, uma infeção ativa grave.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe um médico. Não utilize Avtozma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Avtozma.

- Se sentir **reações alérgicas**, tais como aperto no peito, sibilos (pieira), tontura grave ou sensação de desmaio, inchaço dos lábios, da língua, da face ou comichão na pele, urticária ou erupção na pele, durante ou após a injeção, **informe o seu médico imediatamente**.
- Se teve quaisquer sintomas de reação alérgica após a administração de Avtozma, não tome a próxima dose até ter informado o seu médico E o seu médico lhe ter dito para tomar a próxima dose.
- Se tem uma **infeção** de qualquer tipo, de curta ou longa duração, ou se costuma ter infeções com frequência. **Informe o seu médico imediatamente** se não se sentir bem. Avtozma pode reduzir a capacidade que o seu corpo tem para combater as infeções e pode agravar uma infeção existente ou aumentar a hipótese de contrair uma nova infeção.
- Se tiver tido **tuberculose** informe o seu médico. O seu médico procurará sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Avtozma. Informe o seu médico imediatamente se

surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica.

- Se tiver tido **úlceras intestinais** ou **diverticulite** informe o seu médico. Os sintomas incluiriam dor abdominal e alterações inexplicáveis nos hábitos intestinais acompanhadas de febre.
- Se tiver **doença do fígado**, informe o seu médico. O seu médico poderá fazer-lhe um teste ao sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado antes de utilizar Avtozma.
- **Se qualquer doente tiver sido vacinado recentemente** ou planeia vacinar-se, informe o seu médico. Todos os doentes devem ter a vacinação em dia antes do início do tratamento com Avtozma. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Avtozma.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber Avtozma.
- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis de colesterol aumentados, informe o seu médico. Enquanto receber Avtozma estes fatores necessitam ser monitorizados.
- Se tem **problemas da função renal** moderados a graves, o seu médico irá monitorizá-lo(a).
- Se tem **dores de cabeça persistentes**.

O seu médico irá fazer uma análise ao seu sangue antes de receber Avtozma, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

Avtozma caneta pré-cheia não é recomendado para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade. Avtozma não deve ser administrado a crianças com AIJs com peso inferior a 10 kg.

Se uma criança tiver história de **síndrome de ativação macrofágica** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber Avtozma.

Outros medicamentos e Avtozma

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. Avtozma pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam e pode ser necessário ajustar a dose destes. Caso esteja a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias ativas, **informe o seu médico**:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reduzir a inflamação
- sinvastatina ou atorvastatina, níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, a amlodipina), utilizados para tratar a pressão sanguínea aumentada
- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o seu sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de tocilizumab com outros medicamentos biológicos para o tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Avtozma **não deve ser utilizado durante a gravidez**, exceto se for claramente necessário. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico.

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Interrompa a amamentação se lhe vai ser administrado Avtozma e informe o seu médico. Faça um intervalo de pelo menos 3 meses entre o seu último tratamento e o início da amamentação. Não se sabe se Avtozma passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas. Se tiver tonturas, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Avtozma contém polissorbato

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 em cada caneta pré-cheia. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Avtozma

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O tratamento será prescrito e iniciado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

A dose recomendada

A dose para adultos com AR e ACG é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), administrado uma vez por semana.

Adolescentes com AIJs (com 12 ou mais anos de idade)

A dose usual de Avtozma depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), de 2 em 2 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), uma vez por semana.

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar crianças com idade inferior a 12 anos.

Adolescentes com AIJp (com 12 ou mais anos de idade)

A dose usual de Avtozma depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), **de 3 em 3 semanas**
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), **de 2 em 2 semanas**.

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar crianças com idade inferior a 12 anos.

Avtozma é administrado por injeção por baixo da pele (*via subcutânea*). No início, o seu médico ou enfermeiro poderão injetar Avtozma. No entanto, o seu médico pode decidir que pode injetar Avtozma a si mesmo. Neste caso, irá receber formação em como injetar Avtozma a si mesmo. Os pais e os responsáveis irão receber treino sobre como administrar uma injeção de Avtozma a doentes que não conseguem autoadministrar a injeção.

Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre como administrar a injeção a si mesmo ou ao adolescente doente de quem cuida. Irá encontrar mais informação em “Instruções para a administração” no final deste folheto.

Se utilizar mais Avtozma do que deveria

Não é provável que receba Avtozma a mais, uma vez que este é administrado numa caneta pré- cheia. No entanto, se estiver preocupado informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se um adulto com AR ou ACG ou um adolescente com AIJs falhar ou esquecer uma dose

É muito importante que utilize Avtozma exatamente como prescrito pelo seu médico. Lembre-se da sua próxima dose.

- No caso de não receber a sua dose semanal até 7 dias, tome a sua dose no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose de 2 em 2 semanas até 7 dias, injete uma dose logo que se lembrar e tome a sua próxima dose no dia normal previsto.
- No caso de não receber a sua dose semanal ou de 2 em 2 semanas há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Avtozma, ligue ao seu médico ou farmacêutico.

Se uma adolescente com AIJp falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar Avtozma exatamente como foi prescrito pelo médico. Controle a próxima dose.

- No caso de uma dose não ser administrada até 7 dias do dia programado, injete a dose logo que se lembre e administre a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de uma dose não ser administrada há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Avtozma, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Avtozma

Não deve parar de utilizar Avtozma sem discutir primeiro o assunto com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Avtozma pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer 3 meses ou mais após a sua última dose de Avtozma.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

Estes são frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 doentes

Reações alérgicas durante ou após a injeção:

- dificuldade em respirar, aperto no peito ou sensação de desmaio
- erupção na pele, comichão, urticária, inchaço dos lábios, da língua ou da face

Se notar algum destes, informe o seu médico **imediatamente**.

Sinais de infeções graves:

- febre e arrepios
- bolhas na boca ou na pele
- dor de estômago

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- cansaço
- dor abdominal

- icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)

Se notar algum destes efeitos indesejáveis, informe o seu médico **assim que possível**.

Efeitos indesejáveis muito frequentes:

Estes podem afetar 1 em cada 10 doentes ou mais

- infecções do trato respiratório superior com sintomas típicos tais como tosse, nariz entupido, corrimento nasal, dor de garganta e dor de cabeça
- níveis de gordura no sangue (*colesterol*) aumentados
- reações no local de injeção.

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- infecção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), bolhas
- infecções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infecção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão sanguínea elevada
- ulceração da boca, dor de estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análises ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina demonstrado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes

- diverticulite (febre, náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago)
- zonas da boca vermelhas e inchadas
- aumento da gordura no sangue (triglicéridos)
- úlcera no estômago
- pedras nos rins
- diminuição do funcionamento da tiroide.

Efeitos indesejáveis raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea na pele, que pode levar à formação grave de bolhas e descamação da pele)
- reações alérgicas fatais (anafilaxia [fatal])
- inflamação do fígado (hepatite), icterícia

Efeitos indesejáveis muito raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp são geralmente semelhantes aos dos adultos. Alguns efeitos indesejáveis são observados com mais frequência em crianças e

adolescentes: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sensação de enjoo (náusea), e baixa contagem de células brancas do sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Avtozma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta pré-cheia e na embalagem exterior (EXP e VAL., respetivamente). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

Não utilizar se o medicamento estiver turvo ou se tiver partículas, se a cor for qualquer outra além de incolor a amarelo, ou se qualquer parte da caneta pré-cheia parecer danificada.

A caneta não deve ser agitada. Após remover a tampa, a injeção tem de ser iniciada dentro de 3 minutos para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a caneta pré-cheia não for utilizada em 3 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova caneta pré-cheia.

Se após pressionar a proteção da agulha, o indicador laranja não se mover, deve eliminar a caneta pré-cheia num recipiente não perfurável. **Não** tente reutilizar a caneta pré-cheia. A caneta pré-cheia fica bloqueada e a agulha coberta no interior da tampa de proteção de agulha quando se tenta reutilizar. Não repita a injeção com outra caneta pré-cheia. Peça ajuda ao seu profissional de saúde.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Avtozma

- A substância ativa é o tocilizumab.
Cada caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab em 0,9 ml.
- Os outros componentes são L-histidina, L-treonina, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Avtozma e conteúdo da embalagem

Avtozma é uma solução injetável. A solução é incolor a amarela.

Avtozma é fornecido numa caneta pré-cheia de 0,9 ml contendo 162 mg de tocilizumab solução injetável.

Avtozma caneta pré-cheia para utilização pelo doente está disponível em embalagens contendo:

- 1 caneta pré-cheia
- 4 canetas pré-cheias

- 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias (conjuntos de embalagens)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
França

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções de utilização

Leia e siga as Instruções de Utilização que acompanham o seu Avtozma caneta pré-cheia antes de utilizar pela primeira vez e cada vez que receber uma prescrição de recarga. Podem existir informações novas. Antes de utilizar Avtozma, assegure-se de que o seu prestador de cuidados de saúde lhe mostra a forma correta de utilização.

Informação Importante

- **Não** remova a tampa da caneta pré-cheia até estar preparado para injetar Avtozma.
- **Não** tente, em circunstância alguma, desmontar a caneta pré-cheia.
- **Não** tente reutilizar a mesma caneta pré-cheia.
- **Não** agite a caneta pré-cheia.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia caso tenha caído ou esteja danificada.
- **Aconselhamento ao doente relativamente a reações de hipersensibilidade (ou anafilaxia):** se desenvolver sintomas tais como, entre outros, erupção cutânea, comichão, calafrios, inchaço da cara, dos lábios, da língua ou da garganta, dor no peito, sibilos (pieira), dificuldade em respirar ou em engolir ou sensação de tontura ou desmaio em qualquer momento em que não está no hospital, durante ou após uma injeção, deve procurar cuidados médicos imediatamente.

Conservação de Avtozma

- Conserve sempre a caneta pré-cheia não utilizada na embalagem original num frigorífico a uma temperatura entre 2 °C – 8 °C. **Não** congele.
- Uma vez retirado do frigorífico, Avtozma pode ser conservado até 3 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C. Caso não seja utilizado no espaço de 3 semanas, Avtozma deve ser eliminado.
- Mantenha a caneta pré-cheia afastada da luz solar direta.
- **Não** retire a caneta pré-cheia da respetiva embalagem original durante o armazenamento.
- **Não** deixe a caneta pré-cheia sem supervisão.
- Mantenha a caneta pré-cheia fora do alcance das crianças. Contém peças pequenas.

Partes de Avtozma caneta pré-cheia (ver Figura A).

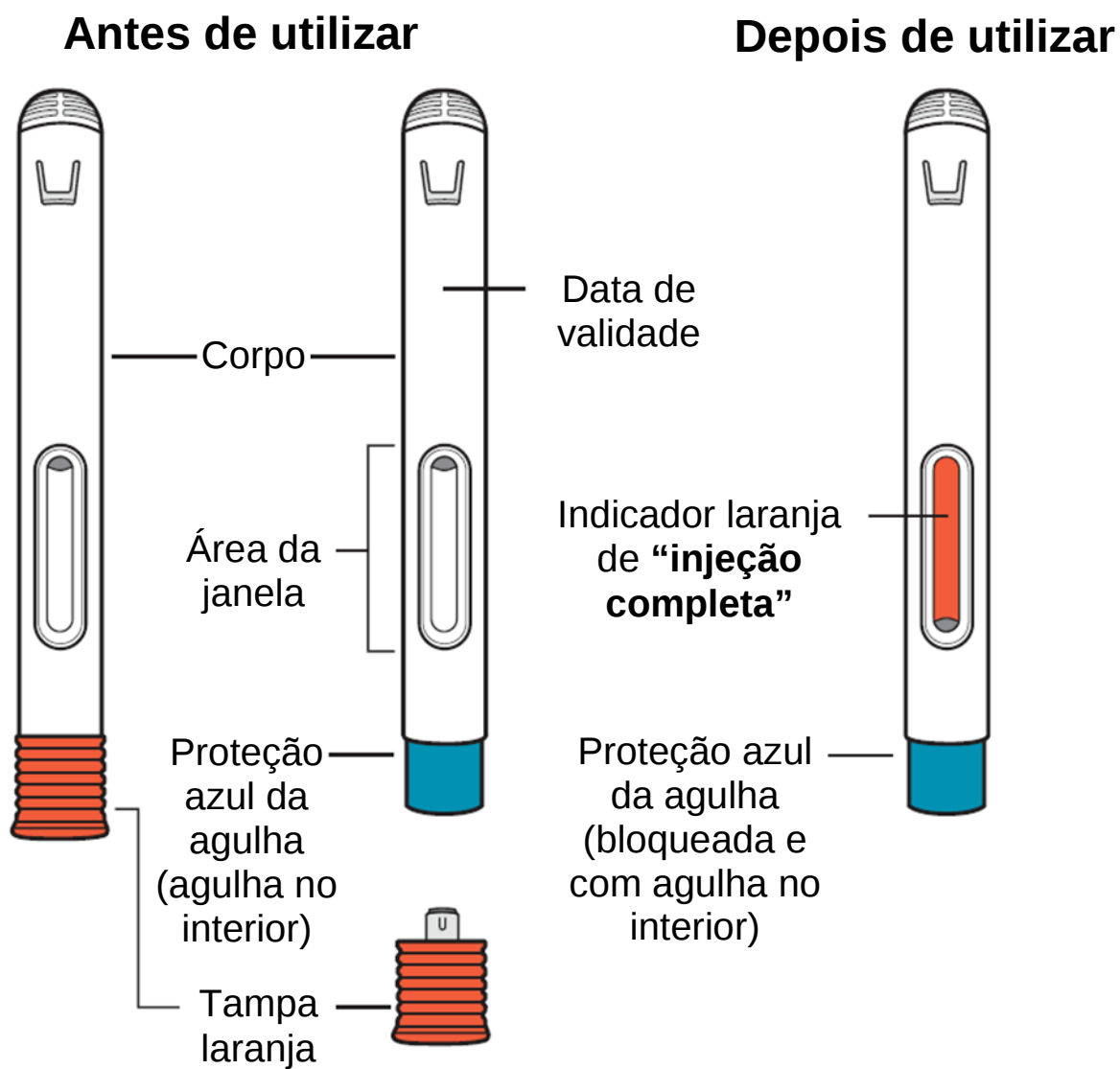


Figura A

Preparação para a injeção



Figura B

1. Reúna os materiais para a injeção.

- Prepare uma superfície limpa e lisa, como uma mesa ou um balcão, numa área bem iluminada.
- Retire a embalagem contendo a caneta pré-cheia do frigorífico.
- Certifique-se de que tem os seguintes materiais (ver **Figura B**)
 - Embalagem exterior contendo Avtozma caneta pré-cheia

Não incluído na embalagem:

- Bola de algodão ou gaze
- Penso rápido adesivo
- Recipiente para objetos perfurocortantes
- Gaze embebida em álcool

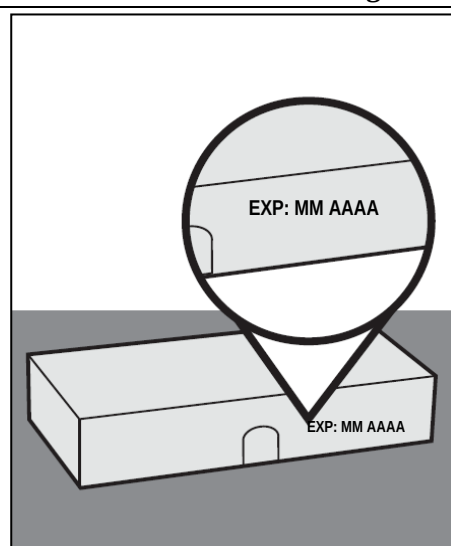


Figura C

2. Inspecione a embalagem

- Observe a embalagem e certifique-se de que tem o medicamento e a dosagem corretos. (Avtozma)
- Verifique a data de validade na embalagem exterior para garantir que não foi ultrapassada (expirou).
 - **Não** utilize a caneta pré-cheia caso a data de validade tenha sido ultrapassada.
 - Se estiver a abrir a embalagem exterior pela primeira vez, certifique-se de que está devidamente selada.
 - **Não** utilize a caneta pré-cheia se parecer que a embalagem exterior foi aberta ou está danificada.

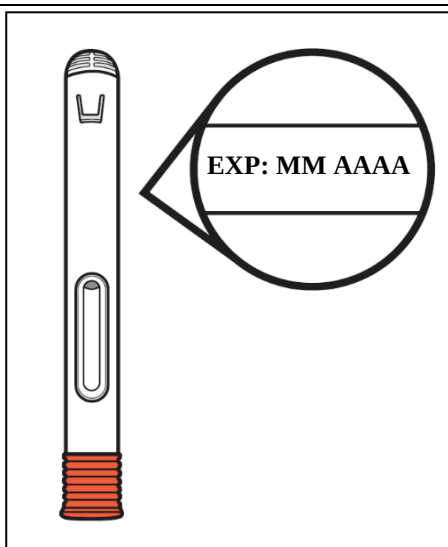


Figura D

3. Inspeção a caneta pré-cheia.

- a. Abra a embalagem e retire uma caneta pré-cheia de utilização única da embalagem. Volte a colocar as eventuais Avtozma canetas pré-cheias remanescentes na embalagem no frigorífico.
 - b. Verifique a data de validade de Avtozma caneta pré-cheia (**ver Figura D**).
 - **Não** utilize a caneta pré-cheia se a data de validade já tiver sido ultrapassada (expirou). Se a data de validade já tiver sido ultrapassada, elimine cuidadosamente a caneta pré-cheia no seu recipiente para objetos perfurocortantes e vá buscar uma nova caneta pré-cheia.
 - c. Verifique se a caneta pré-cheia não está danificada e não apresenta fugas.
 - **Não** utilize a caneta pré-cheia se tiver caído, estiver danificada ou apresentar fugas.
- Nota:* é normal existir um pequeno espaço entre a tampa laranja e o corpo do injetor.

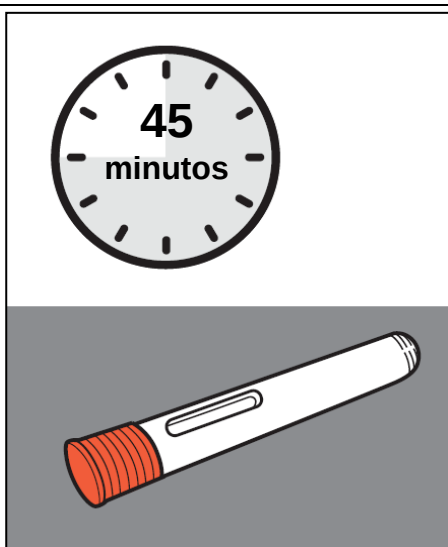


Figura E

4. Aguarde 45 minutos.

- a. Deixe a caneta pré-cheia fora da embalagem à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C para permitir que aqueça (**ver Figura E**).
 - **Não** aqueça a caneta pré-cheia utilizando fontes de calor, tais como água quente ou um micro-ondas.
 - **Não** deixe a caneta pré-cheia sob a luz solar direta.
 - **Não** retire a tampa enquanto permite que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente.
 - Se a caneta pré-cheia não atingir a temperatura ambiente, isto poderá causar desconforto.

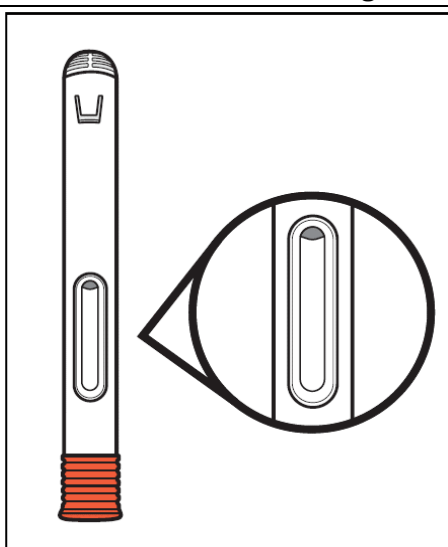


Figura F

5. Inspeção a medicação.

- a. Segure a sua Avtozma com a tampa a apontar para baixo.
- b. Observe o medicamento e confirme se o líquido é límpido a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo e não contém partículas ou aglomerados (**ver Figura F**).
 - **Não** utilize a caneta pré-cheia se o líquido tiver a cor alterada, estiver turvo ou contiver partículas ou aglomerados. Elimine cuidadosamente a seringa pré-cheia num recipiente para objetos perfurocortantes e utilize uma nova.
 - É normal existirem bolhas de ar.

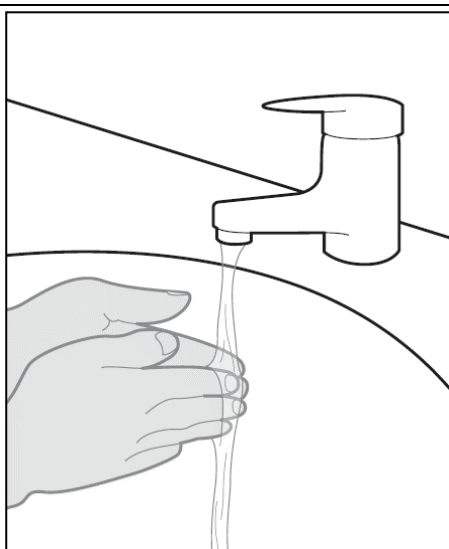


Figura G

6. Lave as suas mãos.

- a. Lave as suas mãos com água e sabão e seque-as bem (ver **Figura G**).

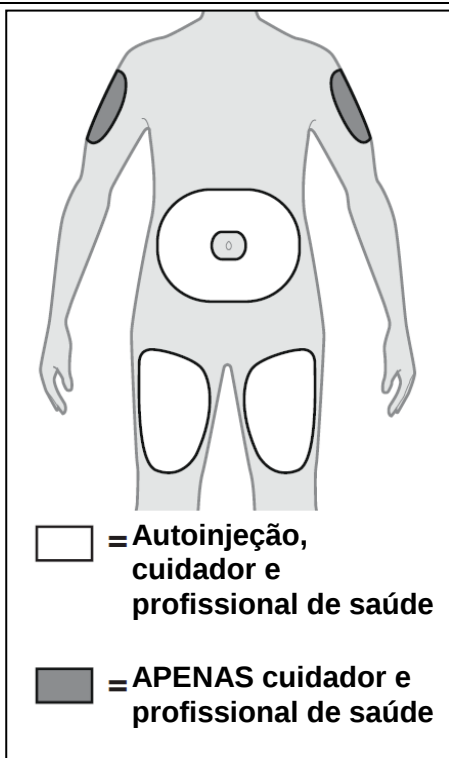


Figura H

7. Escolha um local adequado para a injeção (ver Figura H).

- a. Pode administrar a injeção
- Na parte da frente das coxas.
 - No abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
 - Na área externa da parte superior do braço (apenas se for cuidador ou profissional de saúde).
- **Não** tente administrar a si mesmo na parte superior do braço.
 - Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos a 2,5 cm da área que usou na injeção anterior.
 - **Não** dê a injeção em sinais, cicatrizes, nódulos negros ou em áreas onde a pele está sensível, vermelha ou dura.

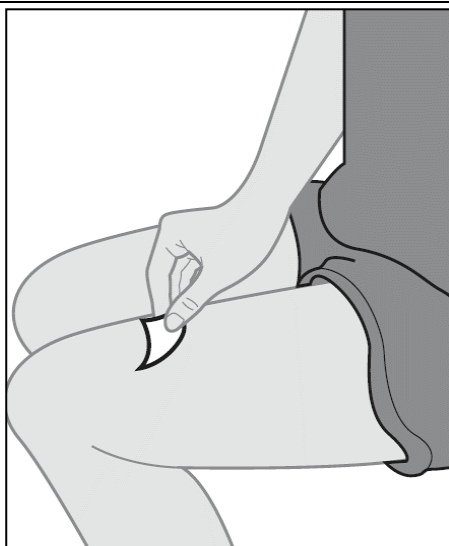


Figura I

8. Limpe o local da injeção.

- a. Limpe o local da injeção com gaze embebida em álcool e deixe secar ao ar (ver **Figura I**). Desta forma reduz o risco de infecção.
 - **Não** volte a tocar no local da injeção antes de dar a injeção.
 - **Não** ventile ou sopre sobre a área limpa.

Administração da injeção

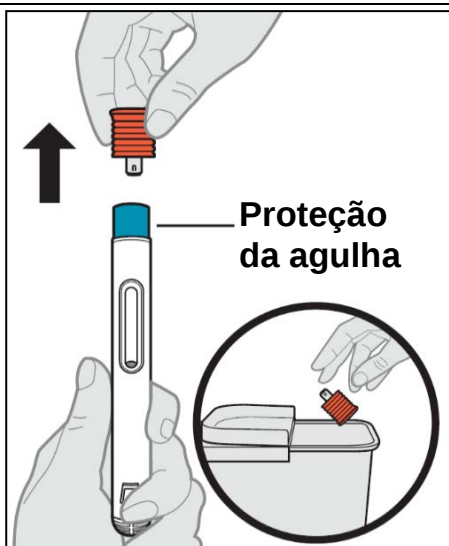


Figura J

9. Remova a tampa.

- a. Com uma mão, segure a caneta pré-cheia pelo corpo do injetor com a tampa voltada para cima. Com a outra mão, puxe cuidadosamente a tampa, de uma só vez (ver **Figura J**).
Nota: se não conseguir remover a tampa, deve pedir ajuda a um cuidador ou contactar o seu profissional de saúde.
- b. Elimine a tampa de imediato no seu recipiente para objetos perfurocortantes (ver o **passo 14** e a **Figura O**).
 - **Não** volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia.
 - **Não** toque na proteção da agulha que está localizada na ponta da caneta para evitar um ferimento acidental com a agulha.
 - Após remover a tampa, a caneta pré-cheia está pronta a utilizar. Se a caneta pré-cheia não for utilizada nos 3 minutos após a remoção da tampa, coloque a caneta pré-cheia no recipiente para objetos perfurocortantes e utilize uma nova caneta pré-cheia.

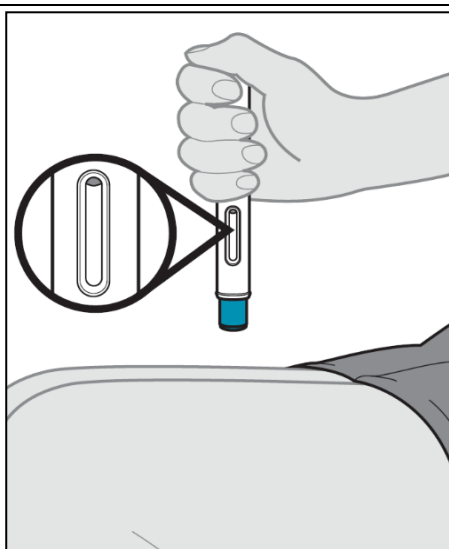


Figura K

10. Coloque a caneta pré-cheia no local da injeção.

- a. Segure a caneta pré-cheia confortavelmente com uma mão, de modo a poder ver a janela (ver **Figura K**).
- b. Sem apertar ou esticar a pele, coloque a caneta pré-cheia contra a pele a um ângulo de 90° (ver **Figura L**).

Nota: é importante que utilize o ângulo correto, de modo a assegurar que o medicamento é administrado debaixo da pele (no tecido adiposo), ou então a injeção pode ser dolorosa e o medicamento pode não funcionar.

- **Não** administre no músculo ou num vaso sanguíneo.

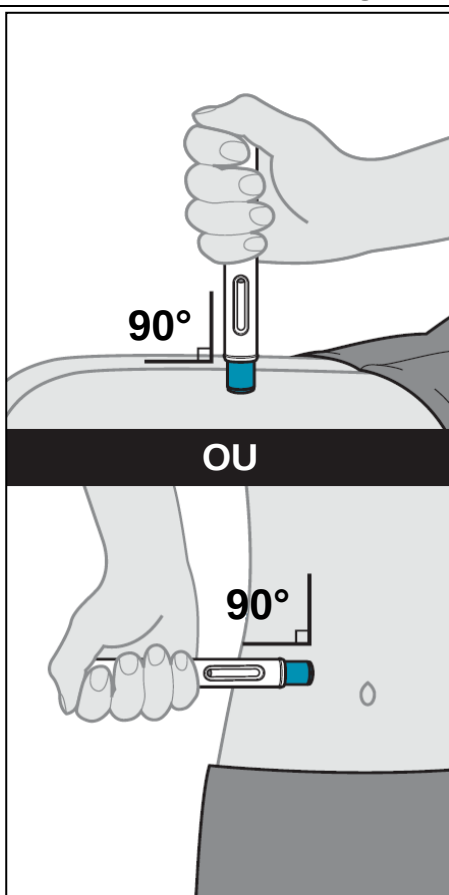


Figura L

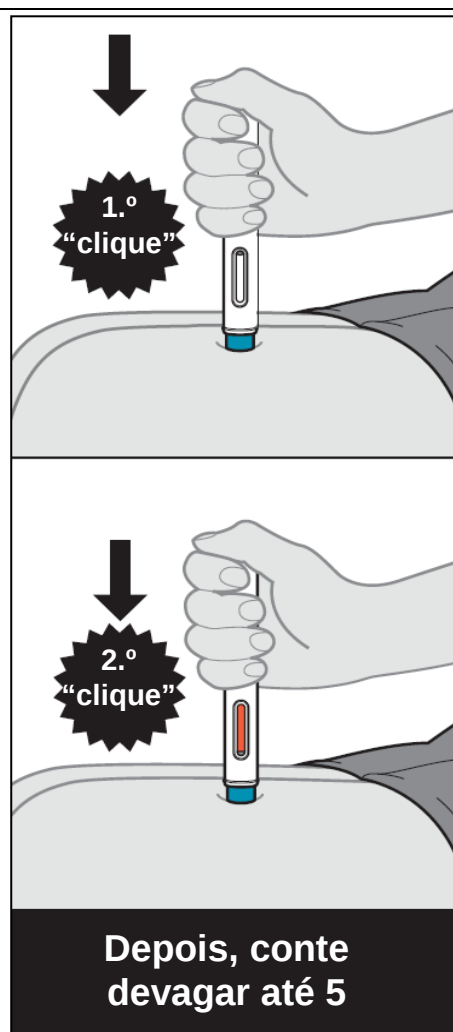


Figura M

11. Dê a injeção.

- Pressione firmemente a caneta pré-cheia contra a pele para iniciar a injeção.
- Quando a injeção começar, ouvirá o primeiro “clique” e o indicador laranja começará a encher a janela (ver **Figura M**).
- Continue a segurar firmemente a caneta pré-cheia contra a pele e ouça o segundo “clique”.
- Depois de ouvir o segundo “clique”, continue a segurar a caneta pré-cheia firmemente contra a pele e **conte devagar até 5** para assegurar que injetou a dose completa (ver **Figura M**).
- Observe o indicador laranja até que pare de se mover e chegue ao final da janela para garantir que foi injetada a dose completa do medicamento.
Nota: se o indicador laranja não se mover, elimine essa caneta pré-cheia e utilize uma nova.

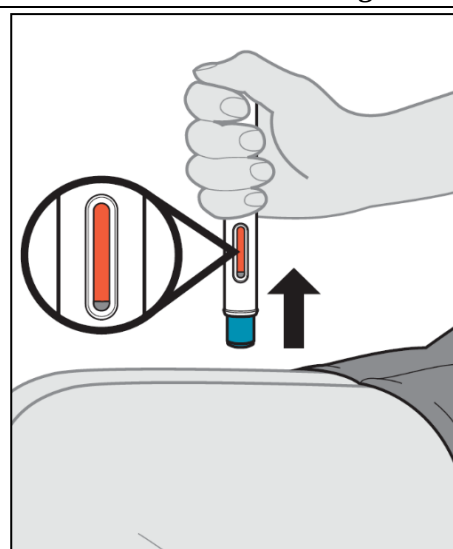


Figura N

12. Remova a caneta pré-cheia do local da injeção.

- Quando o indicador laranja parar de se mover, levante a caneta pré-cheia de imediato do local da injeção, num ângulo de 90°, para remover a agulha da pele.
 - A proteção da agulha sairá automaticamente e ficará bloqueada no local cobrindo a agulha (ver **Figura N**).

Nota: se a janela não ficar totalmente laranja ou se o medicamento ainda estiver a ser injetado, significa que não recebeu a dose completa. Coloque cuidadosamente a caneta pré-cheia no recipiente para objetos perfurocortantes e contacte imediatamente o seu profissional de saúde.

- Não** toque na proteção da agulha da caneta pré-cheia.
- Não** tente reutilizar a caneta pré-cheia.
- Não** repita a injeção com outra caneta pré-cheia.

Após a injeção

13. Cuide do local da injeção.

- a. Caso ocorra um pequeno sangramento, trate o local da injeção pressionando cuidadosamente, não esfregando, com uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso rápido adesivo, se for necessário.
- **Não** esfregue o local da injeção.

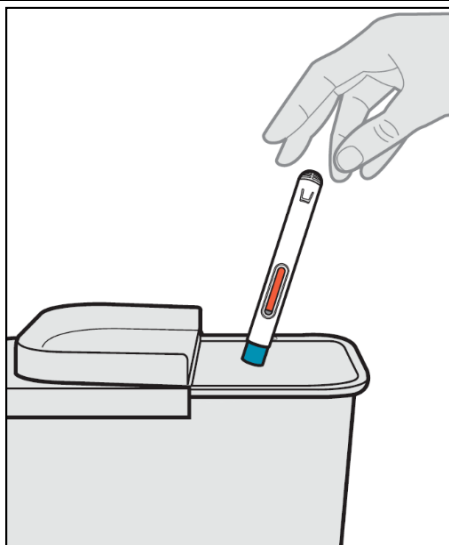


Figura O

14. Elimine Avtozma.

- a. Coloque a sua caneta pré-cheia no seu recipiente para objetos perfurocortantes imediatamente após a utilização (ver **Figura O**).

Nota: se a sua injeção for administrada por outra pessoa, esta pessoa também deve ter cuidado ao remover a caneta pré-cheia e a eliminá-la para evitar ferimentos acidentais com a agulha e transmissão de infecções.

- **Não** reutilize a caneta pré-cheia.
- **Não** volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia.
- **Não** elimine o seu recipiente para objetos perfurocortantes usado no lixo doméstico.
- **Não** recicle o seu recipiente para objetos perfurocortantes usado.
- Mantenha Avtozma caneta pré-cheia e o recipiente de eliminação fora do alcance das crianças.
- Elimine o recipiente cheio, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde ou farmacêutico. Se não tiver um recipiente para objetos perfurocortantes, pode utilizar um recipiente de uso doméstico que possa ser fechado e não seja perfurável. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

15. Registe a sua injeção.

- a. Escreva a data, a hora e o local específico do seu corpo onde administrou a injeção.