

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

Tocilizumab STADA 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução límpida a opalescente, incolor a amarelo-claro, com um pH de 5,9 – 6,5 e com uma osmolalidade de 140 – 200 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tocilizumab STADA, em associação com o 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 medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

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

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

Tocilizumab STADA 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.

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

Tocilizumab STADA em associação com o 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. Tocilizumab STADA pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado.

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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 do MTX concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, reduzir a dose do tocilizumab para 4 mg/kg ou interromper o tocilizumab 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 do tocilizumab até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN. Para aumentos persistentes > 3 x LSN, descontinuar o tocilizumab.
> 5 x LSN	Descontinuar o tocilizumab.

- 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 do tocilizumab. Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomendar o tocilizumab com 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, como clinicamente apropriado.
CAN < 0,5	Descontinuar o tocilizumab.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10 ³ /μl)	Ação
50 a 100	Interromper a administração do tocilizumab. Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomendar o tocilizumab com 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, como clinicamente apropriado.
< 50	Descontinuar o tocilizumab.

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 8 mg/kg do tocilizumab. 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 do tocilizumab 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	≥ 10 x LSN	Não se recomenda a administração do tocilizumab
Contagem absoluta de neutrófilos	< 1 x 10 ⁹ /l	
Contagem de plaquetas	< 50 x 10 ³ /μl	

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

Nos doentes com AIJs, é recomendada a interrupção da administração do tocilizumab devido a alterações laboratoriais conforme descrito nas tabelas seguintes. Se apropriado, a dose do MTX e/ou de outros medicamentos concomitantes deve ser modificada ou a administração interrompida e a administração do 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 do MTX concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração do tocilizumab até normalização de ALT/AST.
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose do MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração do tocilizumab até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN.
> 5 x LSN	Descontinuar o tocilizumab. A decisão de descontinuar o tocilizumab 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 do tocilizumab. Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar o tocilizumab.
CAN < 0,5	Descontinuar o tocilizumab. A decisão de descontinuar o tocilizumab 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 do MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração do tocilizumab. Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar o tocilizumab.
< 50	Descontinuar o tocilizumab. A decisão de descontinuar o tocilizumab 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 do 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 segurança e eficácia do tocilizumab intravenoso em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Nos doentes com AIJp, é recomendada a interrupção da administração do tocilizumab devido a alterações laboratoriais, conforme descrito nas tabelas seguintes. Se apropriado, a dose do MTX e/ou de outros medicamentos concomitantes deve ser modificada ou a administração interrompida e a administração do 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 do MTX concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração do tocilizumab até normalização de ALT/AST.
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose do MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração do tocilizumab até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN.
> 5 x LSN	Descontinuar o tocilizumab. A decisão de descontinuar o tocilizumab 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 do tocilizumab. Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar o tocilizumab.
CAN < 0,5	Descontinuar o tocilizumab A decisão de descontinuar o tocilizumab 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 do MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração do tocilizumab. Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10³/μl, recomeçar o tocilizumab.
< 50	Descontinuar o tocilizumab. A decisão de descontinuar o tocilizumab na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

A redução de dose do 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. O tocilizumab 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

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

Modo de administração

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

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

O tocilizumab deve ser diluído para um volume final de 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), estéril e apirrogénica, utilizando técnica assética.

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

Doentes com AIJs e AIJp < 30 kg

O tocilizumab deve ser diluído para um volume final de 50 ml com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), estéril e apirrogénica, utilizando técnica assética.

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 medicamentos/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 registados de forma clara.

Doentes com AR, AIJp e AIJs

Infeções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo o tocilizumab (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis). O tratamento com tocilizumab não pode ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração do tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização do tocilizumab 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 com AR, AIJp e AIJs moderadas a graves, 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 do 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 tocilizumab. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica anti-micobacteriana padrão antes de iniciar o tocilizumab. 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 tocilizumab.

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 o tocilizumab, como complicações de diverticulite, em doentes com AR (ver secção 4.8). O tocilizumab 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 do 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 tocilizumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade/reação grave associada à perfusão, a administração do tocilizumab deve ser interrompida imediatamente e o tocilizumab 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 medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) em associação com o 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 o 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 do 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 tocilizumab 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 do tocilizumab, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3\text{--}5 \times \text{LSN}$, confirmadas por testes repetidos, o tratamento com tocilizumab 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 estudos 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 o 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 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 imunossuppressores.

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 tocilizumab associado a fármacos antagonistas do TNF ou outras terapêuticas biológicas para doentes com AR, AIJs ou AIJp. Não é recomendada a utilização do tocilizumab com outros agentes biológicos.

Doentes com COVID-19

- A eficácia do tocilizumab não foi estabelecida no tratamento de doentes com COVID-19 que não tenham valores aumentados de proteína C reativa, ver secção 5.1.
- O tocilizumab 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, o tocilizumab não deve ser administrado se os doentes tiverem outra infeção ativa grave concomitante. Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização do tocilizumab 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 o 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 tocilizumab 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 estudos clínicos em doentes durante um episódio de SAM ativa.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 (E 433) por 20 mg/ml de tocilizumab. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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

A análise farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito do MTX, de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou de corticosteroides na depuração do 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 do 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 o 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 do 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 sobre a utilização do 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.

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

Amamentação

Desconhece-se se o tocilizumab é excretado no leite humano. A excreção do tocilizumab no leite não foi estudada em animais. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com tocilizumab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com tocilizumab 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

Os efeitos do tocilizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos (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 e AIJp) 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 estudos clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com o 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$) 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 do 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 do tocilizumab, quer no período em dupla ocultação controlado, quer na fase aberta de extensão dos estudos. Dos 4 009 doentes nesta população, 3 577 receberam tratamento durante pelo menos 6 meses, 3 296 durante pelo menos um ano, 2 806 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		
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	

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por fármacos, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência a 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 estudos 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 estudos 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 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 com 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 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 estudos clínicos controlados com 6 meses de duração, 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 estudos 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 com 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 8/4009 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 4009 doentes (1,4%) tratados com tocilizumab durante os estudos clínicos controlados e abertos. Estas reações foram geralmente observadas durante a segunda à quinta perfusão do 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 estudos 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 estudos clínicos de 6 meses controlados.

Plaquetas

Nos estudos de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição da 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 estudos clínicos de 6 meses controlados.

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

Aumento das transaminases hepáticas

Durante os estudos 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 do placebo com DMARDs.

A adição de medicamentos 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 LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x 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 estudos clínicos de 6 meses controlados.

Parâmetros lipídicos

Durante os estudos 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 estudos 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 estudos 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.

Doentes com COVID-19

A avaliação de segurança do tocilizumab na COVID-19 baseou-se em 3 estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (estudos ML42528, WA42380 e WA42511). Um total de 974 doentes foram expostos ao 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	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 seleccionadas

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 do 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 intravenoso 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 intravenoso e naqueles que receberam placebo nos estudos 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 intravenoso *versus* placebo (ver secção 4.2 e 4.4).

Doentes com AIJs e AIJp

O perfil de segurança do 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.

As RAMs em doentes com AIJp e AIJs tratados com tocilizumab estão listadas na Tabela 3 e apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabela 3. Lista das RAMs ocorridas nos estudos 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		
Infeções e infestações		Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
	Infeções do trato respiratório superior	AIJp, AIJs		
	Nasofaringite	AIJp, AIJs		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Termos Preferidos (TP)	Frequência		
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 do 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.

Infeções

A taxa de infeções em toda a população exposta ao tocilizumab foi de 163,7 por 100 doentes-ano. Os acontecimentos mais frequentemente observados foram nasofaringite e infeções do trato respiratório superior. A taxa de infeções 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 infeções 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 ao tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento.

Neutrófilos

Durante a monitorização laboratorial de rotina em toda a população exposta ao 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 da ALT ou AST $\geq 3 \times$ 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 ≥ 130 mg/dl e do colesterol total para valores ≥ 200 mg/dl a qualquer momento durante o tratamento do estudo.

Doentes com AIJs

O perfil de segurança do 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 o 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 infeções 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 infeções graves permaneceu estável a 11,3 por 100 doentes-ano. As infeções 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 do 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 estudo 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 da ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN em 5% e 3% dos doentes, respetivamente, no grupo com tocilizumab, e em 0% no grupo do placebo.

No estudo de extensão aberto, ocorreu aumento da 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.

Imunogenicidade

Poderão desenvolver-se anticorpos anti-tocilizumab durante o tratamento com tocilizumab. Poderá observar-se uma correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou 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. 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 imunossuppressores, inibidores da interleucina; código ATC: L04AC07.

Tocilizumab STADA 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

O tocilizumab liga-se especificamente aos recetores IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R). O 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 do 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 do tocilizumab (ver secção 4.8). Em doentes com COVID-19 nos quais se administrou uma dose de 8 mg/kg do 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 e segurança clínicas

A eficácia do 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 com ≥ 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, o tocilizumab em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, o tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com o MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, o 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 o MTX devido a efeitos tóxicos clinicamente importantes ou ausência de resposta. A maioria dos doentes (67%) não tinha tido exposição prévia ao MTX. De quatro em quatro semanas foram administradas doses de 8 mg/kg do tocilizumab em monoterapia. O grupo comparador era o 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 1196 doentes com resposta clínica inadequada ao MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg do 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 do tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

O Estudo IV avaliou 1220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg do 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 do 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 do 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	
Sema na	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 - Medicamentos 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 ao 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 do tocilizumab 8 mg/kg mais MTX comparativamente a -0,39 no grupo do placebo mais MTX. A variação média no HAQ-DI foi mantida à Semana 104 no grupo do tocilizumab 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

À semana 24 observaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina com o 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 o tocilizumab em monoterapia com o 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 do 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 do adalimumab receberam uma injeção

subcutânea de adalimumab (40 mg) q2w mais uma perfusão de placebo intravenoso q4w. Foi observado um efeito de tratamento superior e estatisticamente significativo a favor do 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)	TCZ + Placebo (SC)	
	N = 162	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 do tocilizumab foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do 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 do 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 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 o tocilizumab comparativamente ao adalimumab. Quatro (2,5%) doentes no braço do tocilizumab e dois (1,2%) doentes no braço do adalimumab sofreram uma diminuição da contagem de neutrófilos de grau CTC (critério de terminologia comum) 3 ou 4. Onze (6,8%) doentes no braço do tocilizumab e cinco (3,1%) doentes no braço do adalimumab sofreram aumentos da 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 do tocilizumab e 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para doentes no braço do adalimumab. A segurança observada no braço do tocilizumab foi consistente com o perfil de segurança conhecido do tocilizumab e não foram observadas reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1).

Doentes sem exposição prévia ao 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 ao MTX. Aproximadamente 20% dos doentes tinham recebido tratamento prévio com DMARDs, à exceção do MTX. Este estudo avaliou durante 104 semanas a eficácia da associação terapêutica tocilizumab intravenoso 4 ou 8 mg/kg de 4 em 4 semanas / MTX, tocilizumab intravenoso 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 do tocilizumab 8 mg/kg + MTX e do tocilizumab em monoterapia, comparativamente ao MTX em monoterapia. O grupo do tocilizumab 8 mg/kg + MTX também demonstrou resultados estatisticamente significativos nos objetivos secundários principais. Observaram-se respostas numericamente superiores no grupo do 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 do 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 ao 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				
DAS 28 remission				
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
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 $\leq 0,0001$; **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 $\geq$ 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 do 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. A razão de risco da comparação do braço do 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 do tocilizumab e dos cuidados habituais, respetivamente. A diferença do risco foi estimada em -4,1% (IC 95%: -7,0% a -1,3%), sendo consistente com a análise primária. A razão de risco foi de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89) no subgrupo pré-especificado de doentes a receber corticosteroides sistémicos na linha de base e de 1,16 (IC 95%: 0,91 a 1,48) no subgrupo pré-especificado 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 do tocilizumab + cuidados habituais e > 28 dias no braço de cuidados habituais (razão de risco [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 do 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 do tocilizumab no tratamento da 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 na 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 do 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 $\geq 37,5$ °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 sistémicos

Nos doentes tratados com tocilizumab, 85% dos que apresentavam febre atribuída à AIJs na linha basal não tinham febre (sem registo de temperatura $\geq 37,5$ °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 com 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 com placebo conseguiram reduzir a dose de corticosteroide em, pelo menos, 20% sem desenvolver um agravamento subsequente do AIJ ACR 30 ou ocorrência de sintomas sistémicos 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 < 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 < LIN iniciais ($p < 0,0001$).

Doentes com AIJp

Eficácia clínica

A eficácia do 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 de indução com tratamento ativo com tocilizumab ($n=188$) seguido de uma Parte II, um período de descontinuação 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 com ≥ 30 kg elegíveis receberam tocilizumab intravenoso 8 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 doses. Os doentes com < 30 kg foram aleatorizados 1:1 para receber tocilizumab intravenoso 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 descontinuação 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 do 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 reativação) (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 reativação) 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 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 descontinuação (Parte II) está ilustrada na Tabela 9. Nesta análise estatística, os doentes que apresentaram reativação da doença (e iniciaram a administração do 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 reativação) 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 reativação)	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 reativações) e respostas ACR globais superiores aos doentes que receberam placebo, independentemente da história de uso prévio de biológico.

COVID-19

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tocilizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da COVID-19.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Utilização intravenosa

Doentes com AR

A farmacocinética do 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 do tocilizumab, de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas ou com 162 mg do 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 do tocilizumab, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) no estado estacionário = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, 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 $C_{\max}$ do tocilizumab aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal ≥ 100 kg, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC no estado estacionário, $C_{\min}$ e $C_{\max}$ do 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 do tocilizumab torna-se plana

a uma exposição maior, resultando em um menor ganho de eficácia a cada aumento incremental de concentração do tocilizumab, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia em doentes tratados com doses > 800 mg do 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 do 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 do 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 do tocilizumab: área sob a curva ao longo de 28 dias (AUC_{0-28}) = 18 312 (5184) hora• μ g/ml, concentração no dia 28 (C_{dia28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml e concentração máxima (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. A AUC_{0-28} , a C_{dia28} e a C_{max} foram também estimadas após duas doses de 8 mg/kg do tocilizumab administradas com um intervalo de 8 horas (média previsível $\pm$ DP): 42 240 (11 520) hora• μ g/ml, 8,94 (8,5) μ g/ml e 296 (64,7) μ g/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 do tocilizumab. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores do tocilizumab, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear.

Em doentes com AR, o $t_{1/2}$ do 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 intravenosa de 8 mg/kg do tocilizumab.

Linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos do 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 do 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 do tocilizumab.

Compromisso hepático

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

Doentes com AIJs

A farmacocinética do tocilizumab foi determinada utilizando uma análise farmacocinética populacional numa base de dados composta por 140 doentes com AIJs, tratados com 8 mg/kg por via intravenosa de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg por via intravenosa de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal < 30 kg), 162 mg por via subcutânea, semanalmente (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg por via subcutânea 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 por via intravenosa na AIJs

Parâmetros farmacocinéticos do 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 por via intravenosa

Após a administração por via intravenosa, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 8 para ambos os regimes de 12 mg/kg (peso corporal [PC] < 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 do 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 do tocilizumab em doentes com AIJp foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 237 doentes tratados com 8 mg/kg por via intravenosa de 4

em 4 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 10 mg/kg por via intravenosa de 4 em 4 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg) ou 162 mg por via subcutânea 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 por via intravenosa na AIJp

Parâmetros farmacocinéticos do 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 por via intravenosa

Após a administração por via intravenosa, 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 semivida do tocilizumab em doentes com AIJp é de até 16 dias nas duas categorias de peso corporal (8 mg/kg para peso corporal ≥ 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 carcinogenicidade 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 x 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

Sacarose (E 473)
Polissorbato 80 (E 433)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Cloridrato de arginina
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos: 80 mg/4 ml
3 anos: 200 mg/10 ml
27 meses: 400 mg/20 ml

Medicamento diluído

Foi demonstrada a estabilidade física e química após a diluição em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), 48 horas a 30 °C e até 4 dias num frigorífico entre 2 °C – 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml 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 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 após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O tocilizumab 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 detecção de partículas ou descoloração. Apenas as soluções límpidas a opalescentes, incolores a amarelo-claro, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar o tocilizumab.

AR e COVID-19

Retirar de um saco de perfusão de 100 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogênios, de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado do tocilizumab necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado do tocilizumab (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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Utilização na população pediátrica

Doentes com AIJs e AIJp com ≥ 30 kg

Retirar de um saco de perfusão de 100 ml, em condições assépticas, um volume de solução injetável, isenta de pirogênios, de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado do tocilizumab necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado do tocilizumab (**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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJs com < 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 a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado do tocilizumab necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado do tocilizumab (**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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJp com < 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 a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado do tocilizumab necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado do tocilizumab (**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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

O tocilizumab destina-se a utilização única.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002
EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004
EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

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

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2024

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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
China

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

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).
- **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 Tocilizumab STADA, um conjunto de materiais educacionais nas indicações terapêuticas AR, AIJs e AIJp 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 o sítio da internet 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 1,5 x LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 5 x LSN.
 - Na AR, 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 à perfusão
 - Preparação da perfusão
 - Taxa de perfusão
- Monitorização do doente relativamente a reações à perfusão
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves

A documentação com Informação para o Doente deve conter os seguintes elementos principais:

- Folheto Informativo (p. ex., link para o sítio da internet 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 Tocilizumab STADA poderem desenvolver complicações de diverticulite, que podem tornar-se graves se não forem tratadas.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem Tocilizumab STADA 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**

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis contém 80 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose, polissorbato 80, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, cloridrato de arginina e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

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 perfusão intravenosa após diluição
O medicamento 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

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

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/4 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis contém 200 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose, polissorbato 80, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, cloridrato de arginina e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

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 perfusão intravenosa após diluição
O medicamento 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

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

EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/10 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tocilizumab STADA 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

Sacarose, polissorbato 80, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, cloridrato de arginina e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

400 mg/20 ml

1 frasco para injetáveis de 20 ml

4 frascos para injetáveis de 20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após diluição
O medicamento 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

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

EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrado estéril

tocilizumab

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg/20 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tocilizumab STADA 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 enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico 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 Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

O que contém este folheto:

1. O que é Tocilizumab STADA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tocilizumab STADA
3. Como é administrado Tocilizumab STADA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tocilizumab STADA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tocilizumab STADA e para que é utilizado

Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

- **Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA é normalmente utilizado em combinação com metotrexato. No entanto, Tocilizumab STADA pode ser usado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.
- **Tocilizumab STADA pode também ser utilizado para tratar** a artrite reumatoide grave, ativa e progressiva, em doentes **adultos** sem tratamento prévio com metotrexato.
- **Tocilizumab STADA é utilizado para tratar crianças com AIJs.** Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA é utilizado para melhorar os sintomas da AIJs e pode ser usado sozinho ou em combinação com metotrexato.

- **Tocilizumab STADA é utilizado para tratar crianças com AIJp.** Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp e pode ser usado sozinho ou em combinação com metotrexato.
- **Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA

Não deverá ser-lhe administrado Tocilizumab STADA

- se tem **alergia** ao tocilizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- 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 Tocilizumab STADA.

- 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. Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA. 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 Tocilizumab STADA.
- **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 Tocilizumab STADA, exceto se for necessário iniciar o tratamento com urgência. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Tocilizumab STADA.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber Tocilizumab STADA.
- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis aumentados de colesterol, informe o seu médico. Enquanto receber Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA, 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

Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA.

Tocilizumab STADA contém polissorbato

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 (E 433) por 20 mg/ml de tocilizumab. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

Outros medicamentos e Tocilizumab STADA

Informe o seu médico se estiver a tomar (ou se a sua criança estiver a tomar outros medicamentos, no caso de o doente ser a criança) ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos. Tocilizumab STADA 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 STADA com outros medicamentos biológicos usados no tratamento da AR, AIJs ou AIJp.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Tocilizumab STADA não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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 Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA 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, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

3. Como é administrado Tocilizumab STADA

Este medicamento é sujeito a receita médica restrita prescrita pelo seu médico.

Tocilizumab STADA ser-lhe-á administrado **gota a gota numa veia por um médico ou enfermeiro**. Eles irão diluir a solução, preparar a perfusão intravenosa e monitorizá-lo durante e após o tratamento.

Doentes adultos com AR

A dose usual de Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA gota a gota numa 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 Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA gota a gota numa 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 Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA gota a gota numa veia (perfusão intravenosa), uma vez de 4 em 4 semanas, durante uma hora.

Doentes com COVID-19

A dose usual de Tocilizumab STADA é de **8 mg por cada quilograma de peso corporal**. Poderá ser necessária uma segunda dose.

Se lhe for administrado mais Tocilizumab do que deveria

Não é provável que lhe seja administrado Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA

Não é provável que se esqueça de uma dose de Tocilizumab STADA, 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 Tocilizumab STADA

Não deve parar de utilizar Tocilizumab STADA 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, Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

Estes são frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

Reações alérgicas durante ou após a perfusão:

- dificuldade em respirar, aperto no peito ou sensação de desmaio
- erupção cutânea, comichão, urticária, inchaço dos lábios, língua ou face

Se notar algum destes, informe o seu médico **imediatamente**.

Sinais de infecções graves

- febre e arrepios
- bolhas na boca ou na pele
- dor de estômago

Sinais e sintomas de toxicidade hepática

Estes são raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- cansaço
- dor abdominal
- icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)

Se notar algum destes, informe o seu médico **assim que possível**.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: *podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas*

- 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.

Efeitos indesejáveis frequentes: *podem afetar até 1 em cada 10 pessoas*

- infecção dos pulmões (pneumonia)
- zona (herpes zóster)
- herpes labial (herpes simplex oral), vesículas
- 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 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: *podem afetar até 1 em cada 100 pessoas*

- 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: *podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas*

- 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:

Podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- 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, sensação de mal-estar (náuseas) e baixo número de glóbulos brancos.

5. Como conservar Tocilizumab STADA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo dos frascos para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A informação sobre a conservação e o tempo até à utilização do tocilizumab, uma vez diluído e pronto a utilizar, está descrita na secção “A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde”.

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

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 Tocilizumab STADA

- 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 sacarose (E 473), polissorbato 80 (E 433), L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, cloridrato de arginina e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tocilizumab STADA e conteúdo da embalagem

Tocilizumab STADA é um concentrado para solução para perfusão. O concentrado é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo-claro.

Tocilizumab STADA é fornecido em frascos para injetáveis (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha butílica), contendo 4 ml, 10 ml ou 20 ml de concentrado. Embalagens de 1 e 4 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

Fabricante

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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 opalescentes, incolores a amarelo-claro, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Tocilizumab STADA.

Doentes com AR 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 a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado de Tocilizumab STADA necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Tocilizumab STADA (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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Utilização na população pediátrica

Doentes com AIJs e AIJp com ≥ 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 a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado de Tocilizumab STADA necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Tocilizumab STADA (**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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJs com < 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 a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado de Tocilizumab STADA necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Tocilizumab STADA (**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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJp com < 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 a 9 mg/ml (0,9%), igual ao volume de concentrado de Tocilizumab STADA necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de Tocilizumab STADA (**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 misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Tocilizumab STADA destina-se a utilização única.

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