

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

Tyenne 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 contra o recetor de interleucina-6 (IL-6) humana, produzido em células de ovário de hamster chinês (OHC) através de tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 80 mg contém 0,96 mg de sódio e 0,8 mg (0,2 mg/ml) de polissorbato 80.

Cada frasco para injetáveis de 200 mg contém 2,4 mg de sódio e 2 mg (0,2 mg/ml) de polissorbato 80.

Cada frasco para injetáveis de 400 mg contém 4,8 mg de sódio e 4 mg (0,2 mg/ml) de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida e incolor a amarelo pálido com um pH de 5,7-6,3 e uma osmolalidade de 200-300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

Tyenne 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.

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

Doentes com AR

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

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x o Limite Superior do Normal (LSN)	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, reduzir a dose de Tyenne para 4 mg/kg ou interromper Tyenne até normalização de alanina aminotransferase (ALT) ou de aspartato aminotransferase (AST). Recomeçar com 4 mg/kg ou 8 mg/kg, como clinicamente apropriado.
> 3 a 5 x LSN (confirmado por repetição do teste, ver secção 4.4).	Interromper a administração de Tyenne até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN. Para aumentos persistentes > 3 x LSN, descontinuar Tyenne
> 5 x LSN	Descontinuar Tyenne

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

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

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

- Contagem das plaquetas baixa

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

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 Tyenne de 8 mg/kg. O intervalo entre as duas perfusões deve ser de, pelo menos, 8 horas.

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Doentes pediátricos

Doentes com AIJs

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de Tylene até normalização de ALT/AST
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Tylene até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN
> 5 x LSN	Descontinuar Tylene. A decisão de descontinuar o Tylene 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 10⁹/μl)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Tylene Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Tylene

CAN < 0,5	Descontinuar Tyenne A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJs devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.
-----------	--

- Contagem das plaquetas baixa

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

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

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

Doentes com AIJp

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de Tyenne até normalização de ALT/AST
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Tyenne até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN
> 5 x LSN	Descontinuar Tyenne A decisão de descontinuar o Tyenne 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 10⁹/l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Tyenne Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Tyenne
CAN < 0,5	Descontinuar Tyenne A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10³/μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de Tyenne Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar Tyenne
< 50	Descontinuar Tyenne A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

Modo de administração

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

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

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

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

Doentes com AIJs, AIJp e SLC < 30 kg

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

Infecções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumab (ver secção 4.8, efeitos indesejáveis). O tratamento com tocilizumab não pode ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração de tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de 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 tratados com terapêuticas biológicas, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados, associados à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de tocilizumab na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto

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

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, os doentes com AR, AIJs e AIJp devem ser avaliados quanto à presença de infeção de tuberculose (TB) latente antes do início da terapêutica com tocilizumab. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica anti-micobacteriana padrão antes de iniciar 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 tocilizumab, como complicações de diverticulite, em doentes com AR (ver secção 4.8). 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 de tocilizumab (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante perfusões anteriores, mesmo tendo recebido pré-tratamento 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 de tocilizumab deve ser interrompida imediatamente e 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 tocilizumab, estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

Foram observadas com tocilizumab lesões hepáticas graves induzidas por tratamento, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia (ver secção 4.8). As lesões hepáticas graves ocorreram entre 2 semanas a mais de 5 anos após o início de tocilizumab. Foram notificados casos de

insuficiência hepática que resultaram em transplante hepático. Os doentes devem ser aconselhados a procurar imediatamente ajuda médica caso tenham sinais e sintomas de lesão hepática.

Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com 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 de 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 hiperlipidemia.

Compromisso neurológico

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

Neoplasia maligna

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

Vacinação

A vacinação com agentes vivos ou vivos atenuados não pode ser feita em simultâneo com o tratamento com tocilizumab pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo 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, hiperlipidemia) 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 de tocilizumab com outros agentes biológicos.

Sódio

Este medicamento contém 0,24 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml. Isto é equivalente a 0,012% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Tylene é, no entanto, diluído numa solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%). Deve ser tido em consideração em doentes com dieta controlada em sódio (ver secção 6.6).

Polissorbato 80

Este medicamento contém 0,8 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 80 mg, 2 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 200 mg e 4 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 400 mg, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Alergias conhecidas dos doentes devem ser tidas em consideração.

Doentes com COVID-19

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

As RAMs de estudos clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com tocilizumab com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais estão listadas na Tabela 1 e na Tabela 2 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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 de tocilizumab foi estudado em 4 estudos controlados por placebo (estudos II, III, IV e V), 1 estudo controlado por mTX (estudo I) e os seus períodos de extensão (ver secção 5.1).

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

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

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

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Celulite, Pneumonia, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulite	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (fatal) ^{1,2,3}
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia *		Hipertrigliceridemia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, Tonturas		
Afeções oculares		Conjuntivite		
Vasculopatias		Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dispneia		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite	Estomatite, Úlcera gástrica	
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por tratamento, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Doenças renais e urinárias			Nefrolitíase	

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
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 tocilizumab e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

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

Doença Pulmonar Intersticial

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

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

Perfuração Gastrointestinal

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

Reações associadas à perfusão

Nos 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 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 de tocilizumab (ver secção 4.4). Foi notificada anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumab após a autorização de introdução no mercado (ver secção 4.4).

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Nos 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 infeções com neutropenia.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem dos neutrófilos permaneceram consistentes com o que foi observado nos 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 $ALT/AST > 3 \times LSN$ em 2,1% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, comparativamente a 4,9% em doentes tratados com MTX, e 6,5% em doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a 1,5% em doentes no grupo placebo com DMARDs.

A adição de medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) à monoterapia com tocilizumab resultou numa maior frequência destes aumentos. Foram observados aumentos de $ALT/AST > 5 \times LSN$ 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 $2 \times$ o LSN e 0,4% teve uma elevação $> 2 \times$ o LSN.

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

Neoplasia maligna

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

Reações na pele

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

Doentes com COVID-19

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

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

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

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

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

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

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Infeções

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

O perfil de segurança observado no grupo de tratamento com corticosteroides sistémicos na linha de base foi consistente com o perfil de segurança de tocilizumab da população global apresentado na Tabela 2. Neste subgrupo, ocorreram infeções e infeções graves em 27,8% e 18,1% dos doentes tratados com tocilizumab 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 IV 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 IV *versus* placebo (ver secção 4.2 e 4.4).

Doentes com AIJs e AIJp

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

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

Tabela 3: Lista das RAMs ocorridas nos 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 frequente	Frequente	Pouco frequente
	Infeções do trato respiratório superior	AIJp, AIJs		
	Nasofaringite	AIJp, AIJs		
Doenças do sistema nervoso				
	Cefaleia	AIJp	AIJs	
Doenças gastrointestinais				
	Náusea		AIJp	
	Diarreia		AIJp, AIJs	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Reações associadas à perfusão		AIJp ¹ , AIJs ²	
Exames complementares de diagnóstico				
	Elevação das transaminases hepática		AIJp	
	Diminuição na contagem de neutrófilos	AIJs	AIJp	

	Diminuição na contagem de plaquetas		AIJs	AIJp
	Aumento do colesterol		AIJs	AIJp

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

Doentes com AIJp

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

Infeções

A taxa de infeções em toda a população exposta a 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 a tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento.

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no estudo WA19977 com tocilizumab intravenoso, 3,4% e 10,4% dos doentes, respetivamente, tiveram um aumento face ao valor basal do seu colesterol

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

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

Infeções

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

Na fase controlada do estudo de 12 semanas, a taxa de 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 de tocilizumab apresentaram acontecimentos que ocorreram durante a perfusão. Um acontecimento (angioedema) foi considerado grave e que coloca a vida em risco e o tratamento em estudo foi descontinuado no doente.

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

Foram notificadas reações clinicamente significativas de hipersensibilidade associadas ao tocilizumab e requerendo a descontinuação do tratamento em 1 de 112 doentes (< 1%) tratados com tocilizumab durante a fase controlada e até ao regime aberto do 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 $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 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 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ em 3% dos doentes no grupo com tocilizumab, sem acontecimentos hemorrágicos associados.

Aumento das transaminases hepáticas

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

No estudo de extensão aberto, ocorreu aumento de ALT ou AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ 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 $\geq 130 \text{ mg/dl}$ e do colesterol total para valores $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 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 $\geq 130 \text{ mg/dl}$ e do colesterol total para valores $\geq 200 \text{ mg/dl}$, a qualquer momento durante o tratamento do estudo.

Doentes com SLC

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

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-tocilizumab podem desenvolver-se durante o tratamento com tocilizumab. A correlação do desenvolvimento de anticorpos com a resposta clínica ou eventos adversos pode ser observada.

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 de tocilizumab 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: Imunossuppressores, Inibidores da interleucina; Código ATC: L04AC07

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Doentes com AR

Eficácia clínica e segurança

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

No Estudo I, tocilizumab em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, tocilizumab foi

administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com outros DMARDs vs. placebo e outros DMARDs. O objetivo primário de cada um dos cinco estudos foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20 à semana 24.

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

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos co-primários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

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

O Estudo IV avaliou 1220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs em doses estáveis.

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

Resposta clínica

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

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

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

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

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

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

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

Resposta Clínica Major

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

Resposta radiográfica

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

No Estudo de extensão II em regime aberto, a inibição da progressão do dano articular estrutural nos doentes tratados com tocilizumab mais MTX foi mantida no segundo ano de tratamento. À semana 104 a variação média do índice de Sharp-Genant total relativamente ao valor basal foi

significativamente menor nos doentes aleatorizados para tocilizumab 8 mg/kg mais MTX ($p < 0,0001$) comparativamente aos doentes que foram aleatorizados para placebo mais MTX.

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

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

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

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

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

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

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

Níveis de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

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

Tabela 6: Resultados de eficácia do estudo VI (WA19924)

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

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

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

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

Doentes sem exposição prévia a MTX, AR inicial

O estudo VII (WA19926), um estudo de 2 anos com análise primária prevista à semana 52, avaliou 1162 doentes adultos com AR inicial ativa, moderada a grave (doença com uma duração média ≤ 6 meses) sem exposição prévia a MTX. Aproximadamente 20% dos doentes tinham recebido tratamento prévio com DMARDs, à exceção de MTX. Este estudo avaliou durante 104 semanas a eficácia da associação terapêutica tocilizumab 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 de tocilizumab 8 mg/kg + MTX e de tocilizumab em monoterapia, comparativamente ao MTX em monoterapia. O grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX também demonstrou resultados estatisticamente significativos nos objetivos secundários principais. Observaram-se respostas numericamente superiores no grupo de tocilizumab 8 mg/kg em monoterapia em todos os objetivos secundários, incluindo objetivos radiográficos, comparativamente ao MTX em

monoterapia. Neste estudo, foram também analisadas as remissões ACR/EULAR (Boolean e Index) como objetivos exploratórios pré-especificados, registrando-se respostas de remissão mais elevadas nos grupos de tocilizumab. Os resultados do estudo VII estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia para o estudo VII (WA19926) em doentes sem exposição prévia a MTX com AR inicial

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg +MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
Objetivo Primário					
Remissão DAS 28					
Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Objetivos Secundários Principais					
Remissão DAS 28					
Semana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Semana 52				
	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (variação média ajustada desde a linha de base)					
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Objetivos Radiográficos (variação média desde a linha de base)					
Semana 52		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 <i>Boolean Remission</i> , n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR <i>Index Remission</i> , n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: ACR/EULAR <i>Boolean Remission</i> , n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR <i>Index Remission</i> , n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - Índice de Sharp Total modificado

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

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

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

COVID-19

Eficácia clínica

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

O RECOVERY foi um estudo em plataforma, multicêntrico, aberto, controlado, aleatorizado, de grandes dimensões, conduzido no Reino Unido, para avaliar a eficácia e a segurança de potenciais tratamentos em doentes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. Todos os doentes elegíveis receberam os cuidados habituais e foram submetidos a uma aleatorização inicial (principal). Os doentes elegíveis para o estudo 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 de tocilizumab + cuidados habituais e 2094 doentes no braço que recebeu apenas os cuidados habituais. As características demográficas e da doença da população ITT na linha de base estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade média dos participantes foi de 63,6 anos (desvio padrão [DP] de 13,6 anos). A maioria dos participantes eram do sexo masculino (67%) e caucasianos (76%). A mediana (amplitude) do nível de PCR foi de 143 mg/l (75-982).

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

O objetivo primário foi o tempo até à morte até ao Dia 28. O *hazard ratio* da comparação do braço de tocilizumab + cuidados habituais com o braço que recebeu apenas os cuidados habituais foi de 0,85 (IC 95%: 0,76 a 0,94), um resultado estatisticamente significativo ($p=0,0028$). As probabilidades de morte até ao Dia 28 foram estimadas em 30,7% e 34,9% nos braços de tocilizumab e de cuidados habituais, respetivamente. A diferença de risco foi estimada em -4,1% (IC 95%: -7,0% a -1,3%), sendo consistente com a análise primária. O *hazard ratio* foi de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89) no subgrupo 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 de tocilizumab + cuidados habituais e > 28 dias no braço de cuidados habituais (*hazard ratio* [IC 95%] = 1,22 [1,12 a 1,33]).

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

População pediátrica

Doentes com AIJs

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab no tratamento de AIJs ativa foi avaliada num estudo de 12 semanas, com dois braços, emparelhado, controlado por placebo, com dupla ocultação e aleatorizado. Os doentes incluídos no estudo 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 de tocilizumab a cada duas semanas, 8 mg/kg para doentes ≥ 30 kg ou 12 mg/kg para doentes < 30 kg, e 37 doentes foram alocados para receber perfusões de placebo a cada duas semanas. A partir da sexta semana foi permitida a redução gradual dos corticosteroides em doentes que atingiram uma resposta AIJ ACR70. Após 12 semanas ou na altura do resgate, devido ao agravamento da doença, os doentes foram tratados em fase aberta com uma dosagem apropriada ao peso.

Resposta clínica

O objetivo primário foi a proporção de doentes com um mínimo de 30% de melhoria no conjunto da pontuação base AIJ ACR (resposta AIJ ACR 30) à semana 12 e a ausência de febre (sem registo de temperatura $\geq 37,5$ °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 placebo ($p < 0,0001$).

Diminuição gradual dos corticosteroides

Foi permitida redução de dose dos corticosteroides em doentes que atingiram uma resposta AIJ ACR70. Dezassete (24%) dos doentes tratados com tocilizumab *versus* 1 (3%) dos doentes placebo conseguiram reduzir a dose de corticosteroide em pelo menos 20% sem desenvolver um agravamento subsequente do AIJ ACR 30 ou ocorrência de sintomas 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 $< \text{LIN}$ na linha de base. Quarenta (80%) destes doentes apresentaram um aumento da hemoglobina para valores normais à semana 12, comparativamente a apenas 2 em 29 (7%) dos doentes tratados com placebo com valores de hemoglobina $< \text{LIN}$ iniciais ($p < 0,0001$).

Doentes com AIJp

Eficácia clínica

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

Resposta clínica

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

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

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

Tabela 9: Taxas de resposta AIJ ACR à semana 40 relativamente à linha basal (percentagem de doentes)

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

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

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

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

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

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

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

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

SLC

A eficácia de tocilizumab no tratamento de SLC foi avaliada numa análise retrospectiva de dados de estudos clínicos de terapias de células T modificadas com CAR (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) para doenças hematológicas malignas. Os doentes avaliáveis foram tratados com 8 mg/kg (12 mg/kg em doentes com < 30 kg) de tocilizumab, com ou sem elevadas doses adicionais de corticosteroides, para SLC grave ou potencialmente fatal; apenas o primeiro episódio de SLC foi incluído na análise. A população para avaliação de eficácia na coorte de tisagenlecleucel incluiu 28 homens e 23 mulheres (51 doentes no total) com a mediana de idades de 17 anos (variou entre 3-68 anos). A mediana de tempo desde o início da SLC até à primeira dose de tocilizumab foi 3 dias (variou de 0-18 dias). A resolução da SLC foi definida como a ausência de febre e ausência de terapêuticas vasopressoras por no mínimo 24 horas. Os doentes eram considerados respondedores se a SLC resolvesse em 14 dias após a primeira dose de tocilizumab, se não mais de 2 doses de tocilizumab fossem necessárias, e não fossem usados outros medicamentos no tratamento além de tocilizumab e

corticosteroides. Trinta e nove doentes (76,5%; IC 95%: 62,5%–87,2%) obtiveram resposta. Numa coorte independente de 15 doentes (variou entre 9-75 anos) com SLC induzida por axicabtagene ciloleucel, 53% responderam.

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

COVID-19

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Utilização intravenosa

Doentes com AR

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

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

Doentes com COVID-19

A farmacocinética de tocilizumab foi caracterizada com recurso a uma análise farmacocinética populacional de uma base de dados composta por 380 doentes adultos com COVID-19 no estudo WA42380 (COVACTA) e no estudo CA42481 (MARIPOSA), em que os doentes foram tratados com uma única perfusão de 8 mg/kg de tocilizumab ou com duas perfusões com um intervalo de, pelo menos, 8 horas. Os seguintes parâmetros (média previsível $\pm$ DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab: área sob a curva ao longo de 28 dias (AUC₀₋₂₈) = 18 312 (5184) hora· μ g/ml, concentração no dia 28 (C_{dia28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml e concentração máxima (Cmax.) = 154 (34,9) μ g/ml. A AUC₀₋₂₈, a C_{dia28} e a Cmax. foram também estimadas após duas doses de 8 mg/kg de tocilizumab administradas com um intervalo de 8 horas (média previsível $\pm$ DP): 42 240 (11 520) hora· 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 de tocilizumab. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de tocilizumab, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear.

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

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

Linearidade

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Idade, género e etnia

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

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

Doentes com AIJs

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

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

* τ = 2 semanas para regimes intravenosos

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

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

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

Doentes com AIJp

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

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

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

* τ = 4 semanas para regimes intravenosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

L-arginina
L-histidina
Ácido L-láctico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80 (E 433)
Ácido clorídrico (E 507) e/ou hidróxido de sódio (E 524) (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

O frasco para injetáveis pode ser conservado por um período único até 4 semanas a uma temperatura máxima de 25 °C. O frasco para injetáveis deve ser protegido da luz, e eliminado se não for utilizado dentro do período de 4 semanas.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 48 horas até 30 °C, seguido de 14 dias a 2-8 °C em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%).

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser usada de imediato. Se não for 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 – 8 °C, nem a 8 horas a 30 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tyenne é fornecido num frasco para injetáveis (vidro tipo I), com rolha (borracha butílica), contendo 4 ml, 10 ml ou 20 ml de concentrado. Cada embalagem contém 1 ou 4 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição antes da administração

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Apenas as soluções límpidas e incolores a amarelo pálido, e praticamente livres de partículas visíveis devem ser diluídas.

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

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

Utilização na população pediátrica

Doentes com AIJs, AIJp e SLC ≥ 30 kg

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

100 ml. O volume final deverá ser de 100 ml. Para agitar a solução, inverter cuidadosamente o saco de perfusão para evitar a formação de espuma.

Doentes com AIJs e SLC < 30 kg

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

Doentes com AIJp < 30 kg

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

O Tyenne destina-se a utilização única.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

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

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada seringa de 162 mg/0,9 ml contém 0,18 mg (0,2 mg/ml) de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injeção).

Solução límpida e incolor a amarelo pálido com um pH de 5,7-6,3 e uma osmolalidade de 260-320 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

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

Tyenne em combinação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatóide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com 2 anos de idade ou mais, que tenham respondido inadequadamente à terapia anterior com MTX.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

A formulação subcutânea (SC) de tocilizumab é administrada uma seringa pré-cheia com dispositivo de segurança da agulha, de utilização única. O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e/ou ACG. A primeira injeção deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado. Um doente ou os pais/responsáveis apenas poderão autoadministrar uma injeção de Tyenne se o médico decidir que é apropriado, se o doente ou os pais/responsáveis concordarem com o seguimento médico quando necessário e se tiverem sido treinados na técnica de injeção apropriada

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

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

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

Posologia

AR

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

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

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

ACG

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

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

AR e ACG

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

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

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

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

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

- Contagem das plaquetas baixa

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

AR e ACG

Omissão de dose

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Doentes pediátricos

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

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

Doentes com AIJs

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

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

Doentes com AIJp

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

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

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Valor Laboratorial (células x 10⁹/l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose.
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Tyenne. Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar Tyenne.
CAN < 0,5	Descontinuar Tyenne. A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10³/μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração de Tyenne. Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar Tyenne.
< 50	Descontinuar Tyenne. A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

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

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

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

Omissão de dose

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

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

Modo de administração

Tyenne é para utilização subcutânea.

Após treino adequado na técnica de injeção, os doentes poderão autoinjetar-se com Tyenne caso o médico determine que é apropriado. O conteúdo total (0,9 ml) da seringa pré-cheia deve ser administrado como uma injeção subcutânea. Os locais de injeção recomendados (abdómen exceto 5 cm à volta do umbigo, coxa e parte superior do braço) devem ser alternados e as injeções nunca devem ser administradas em sinais, cicatrizes ou áreas onde a pele esteja dolorosa, magoada, vermelha, dura ou que não esteja intacta.

A seringa pré-cheia não deve ser agitada.

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

4.3 Contraindicações

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

Infeções ativas graves (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Rastreabilidade

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

Infeções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumab (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis). O tratamento com tocilizumab não pode

ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração de tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de 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 tratados com terapêuticas biológicas, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados, associados à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de tocilizumab na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto à presença de uma potencial infeção. Para assegurar uma rápida avaliação e tratamento apropriado, os doentes (incluindo as crianças mais novas com AIJs ou AIJp que podem ter uma maior dificuldade em comunicar os seus sintomas) e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp, devem ser instruídos a contactar imediatamente o seu médico quando surgirem quaisquer sintomas sugestivos de infeção.

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, todos os doentes 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 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 e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (ex. tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com 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 tocilizumab, como complicações de diverticulite, em doentes tratados com tocilizumab (ver secção 4.8). 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, incluindo anafilaxia, associadas a tocilizumab (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante tratamentos anteriores com tocilizumab, mesmo tendo recebido pré-tratamento com esteroides e anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade, a administração de tocilizumab deve ser interrompida imediatamente, terapêutica apropriada deve ser iniciada e 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 tocilizumab, estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

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

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

Nos doentes com AR, ACG, AIJs e AIJp deve monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. Para as alterações recomendadas, incluindo a descontinuação de tocilizumab, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3\text{--}5 \times \text{LSN}$, 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 CAN menor que $2 \times 10^9/\text{l}$. Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com tocilizumab em doentes com uma baixa contagem de plaquetas (i.e. contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Não se recomenda a continuação do tratamento em doentes que apresentem uma CAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ou uma contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

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

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

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

Parâmetros lipídicos

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

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

Compromisso neurológico

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

Neoplasia maligna

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

Vacinação

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

Risco cardiovascular

Os doentes com AR têm um aumento do risco de afeções cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia) 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. Não é recomendada a utilização de tocilizumab com outros agentes biológicos.

ACG

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

AIJs

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

Excipiente com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,9 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Polissorbato 80

Este medicamento contém 0,18 mg de polissorbato 80 em cada seringa de 162 mg/0,9 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Alergias conhecidas dos doentes devem ser tidas em consideração.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

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

A análise farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito de MTX, de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou de corticosteroides no tocilizumab na depuração de doentes com AR. Nos doentes com ACG, a dose cumulativa de corticosteroides não teve efeito sobre a exposição a tocilizumab.

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabular de reações adversas

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

Tabela 1: Lista das RAMs ocorridas em doentes com AR a receber tocilizumab

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Celulite, Pneumonia, Herpes simplex oral, Herpes zoster	Diverticulite	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (fatal) ^{1,2,3}
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, Tonturas		
Afeções oculares		Conjuntivite		
Vasculopatias		Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dispneia		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite	Estomatite, Úlcera gástrica	
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por tratamento, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Doenças renais e urinárias			Nefrolitíase	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção	Edema periférico, 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.

Utilização subcutânea

AR

A segurança de tocilizumab subcutâneo na AR inclui um estudo em dupla ocultação, controlado, multicêntrico, o SC-I. O SC-I foi um estudo de não inferioridade que comparou a eficácia e a segurança de tocilizumab 162 mg administrado todas as semanas *versus* 8 mg/kg intravenoso em 1262

doentes com AR. Todos os doentes receberam DMARDs não biológicos de base. A segurança e a imunogenicidade observadas para tocilizumab administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumab intravenoso e não se observaram reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1). Observou-se uma maior frequência de reações no local da injeção nos grupos da formulação subcutânea, comparativamente com injeções subcutâneas de placebo nos grupos da formulação intravenosa.

Reações no local da injeção

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

Anomalias hematológicas

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

Parâmetros lipídicos

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

AIJs (subcutâneo)

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

Infeções

A taxa de infeções em doentes com AIJs tratados com tocilizumab subcutâneo foi comparável à dos doentes com AIJs tratados com tocilizumab intravenoso.

Reações no local de injeção (RLIs)

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

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

AIJp (subcutâneo)

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

Infeções

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

Reações no local da injeção

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

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

ACG (subcutâneo)

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

Infeções

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

placebo associado a um regime de redução progressiva durante 52 semanas (210,2/ 12,5 acontecimentos por 100 doentes-ano) foi equilibrada.

Reações no local da injeção

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

Anomalias hematológicas

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

Parâmetros lipídicos

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

Utilização intravenosa

AR

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

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

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

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

Doença Pulmonar Intersticial

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

Perfuração gastrointestinal

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

Reações associadas à perfusão

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

A taxa de reações anafiláticas (ocorrendo num total de 6/3778 doentes, 0,2%) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, comparativamente à dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas ao tocilizumab e requerendo descontinuação do tratamento foram notificadas num total de 13 dos 3778 doentes (0,3%) tratados com tocilizumab durante os estudos clínicos controlados e abertos. Estas reações foram geralmente observadas durante a segunda à quinta perfusão de tocilizumab (ver secção 4.4). Foi notificada anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumab 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 infeções com neutropenia.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem dos neutrófilos permaneceram consistentes com o que foi observado nos 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 $> 3 \times LSN$ em 2,1% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg, comparativamente a 4,9% em doentes tratados com MTX, e 6,5% em doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs, comparativamente a 1,5% em doentes no grupo placebo com DMARDs.

A adição de medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) à monoterapia com tocilizumab resultou numa maior frequência destes aumentos. Foram observados aumentos de ALT/AST $> 5 \times LSN$ 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 $2 \times LSN$ e 0,4% teve uma elevação $> 2 \times LSN$.

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 $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Os aumentos nos parâmetros lipídicos responderam ao tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

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

Neoplasias malignas

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

Reações na pele

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

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-tocilizumab podem desenvolver-se durante o tratamento com tocilizumab. A correlação do desenvolvimento de anticorpos com a resposta clínica ou eventos adversos pode ser observada.

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 de tocilizumab até 28 mg/kg, embora se tenha observado neutropenia limitadora de dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunosuppressores, Inibidores da interleucina; Código ATC: L04AC07

Tyenne é um medicamento biosimilar. Informação detalhada está disponível no website da Agência Europeia de Medicamentos; <https://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

No estudo clínico WA28119 para a ACG, foram observados decréscimos rápidos semelhantes da PCR e da VSE em conjunto com aumentos ligeiros na concentração corpuscular média da hemoglobina. A

administração de doses de tocilizumab intravenosas de 2 a 28 mg/kg e subcutâneas de 81 a 162 mg a indivíduos saudáveis, reduz a contagem absoluta dos neutrófilos para o seu mínimo, 2 a 5 dias após a administração. Seguidamente, a recuperação dos neutrófilos para valores basais ocorreu de uma forma dependente da dose.

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

AR (Subcutâneo)

Eficácia clínica

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

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

Resposta clínica

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

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

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

TCZ =Tocilizumab

^a = População por Protocolo

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

Resposta radiográfica

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

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

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

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

No estudo SC-I, a diminuição média do HAQ-DI a partir da linha de base até à semana 24 foi 0,6 em ambos os grupos subcutâneo e intravenoso. A proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica relevante no HAQ-DI na semana 24 (variação a partir da linha de base de $\geq 0,3$ unidades) foi também comparável no grupo subcutâneo (65,2%) versus o grupo intravenoso (67,4%), com uma diferença ponderada em proporções de -2,3% (IC 95%: -8,1; 3,4). No inquérito de saúde SF-36, a variação média a partir da linha de base na semana 24 no índice do componente mental foi 6,22 para o grupo subcutâneo e 6,54 para o grupo intravenoso; para o índice do componente físico foi também semelhante com 9,49 para o grupo subcutâneo e 9,65 para o grupo intravenoso.

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

AIJs (Subcutâneo)

Eficácia clínica

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

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

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

AIJp (Subcutâneo)

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

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

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

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

ACG (Subcutâneo)

Eficácia clínica

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

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

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

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

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

Tabela 3: Duração da terapêutica com corticosteroides durante o período de seleção no estudo WA28119

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

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

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

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

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

Objetivos secundários

A avaliação do tempo até à ocorrência de uma primeira agudização de ACG mostrou um risco de recidiva significativamente menor para o grupo que fez a dose semanal de tocilizumab subcutâneo comparativamente aos grupos de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e de placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante

52 semanas, e para o grupo de tocilizumab subcutâneo de 2 em 2 semanas comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (quando comparados com um nível de significância de 0,01). Nos doentes que entraram no estudo com episódios de agudização de ACG bem como naqueles com início de novo da doença, a dose semanal de tocilizumab subcutâneo também mostrou uma diminuição clinicamente relevante no risco de recidiva comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (Tabela 4).

Dose cumulativa de glucocorticoides

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

Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo WA28119

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Objetivo primário				
****Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Objetivo secundário principal				
Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41;60,41)
Outros objetivos secundários				
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09;1,42)
Dose cumulativa de glucocorticoides (mg)				
Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26 ²)	3296,00	NA	1862,00*	1862,00*
Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52 ²)	NA	3817,50	1862,00*	1862,00*
Objetivos exploratórios				
Taxa anualizada de recidiva, Semana 52 [§]				
Média (desvio-padrão)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

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

***Valor de p descritivo <0,005

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

Remissão: ausência de episódios de agudização e normalização da PCR

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

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

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

[§] não foi realizada análise estatística

NA = Não aplicável

HR = *Hazard Ratio* (taxa de risco)

IC = Intervalo de Confiança

Resultados de qualidade de vida

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

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

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

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

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

Utilização intravenosa

AR

Eficácia clínica

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

No Estudo I, tocilizumab em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, tocilizumab foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, tocilizumab foi

administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com outros DMARDs vs. placebo e outros DMARDs. O objetivo primário de cada um dos cinco estudos foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20 à semana 24.

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

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos co-primários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

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

O Estudo IV avaliou 1220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs em doses estáveis.

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

Resposta clínica

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

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

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

Nos estudos I – V, os doentes apresentavam uma pontuação média de atividade da doença inicial (Disease Activity Score (DAS28)) de 6,5 – 6,8. Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma redução significativa no DAS28 a partir da linha de base (melhoria média) de 3,1 – 3,4, comparativamente aos doentes no grupo controlo (1,3 – 2,1). A proporção de doentes que atingiu remissão clínica DAS28 (DAS28 < 2,6) à semana 24 foi significativamente maior nos doentes a

receber tocilizumab (28 – 34%), comparativamente a 1 – 12% nos doentes do grupo controlo. No estudo II, 65% dos doentes atingiram um DAS28 < 2,6 à semana 104, comparativamente a 48% às 52 semanas e a 33% dos doentes à semana 24.

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

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

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

Resposta clínica maior

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

Resposta radiográfica

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

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

Tabela 6: Alterações radiográficas médias durante 52 semanas no estudo II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

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

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

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

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

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

Níveis de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

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

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

Tabela 7: Resultados de eficácia do estudo VI (WA19924)

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

AR

Utilização intravenosa

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

Os seguintes parâmetros (média previsível $\pm$ DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = $38000 \pm 13000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, concentração mínima ($C_{\min.}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ e concentração máxima ($C_{\max.}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ e os rácios de acumulação para a AUC e $C_{\max.}$ foram pequenos, 1,32 e 1,09, respetivamente. O rácio de acumulação para a $C_{\min.}$ foi superior (2,49), de acordo com o esperado com base na contribuição não linear da depuração com concentrações menores. O estado estacionário foi atingido após a primeira administração para $C_{\max.}$ e após 8 e 20 semanas para a AUC e $C_{\min.}$, respetivamente. A AUC, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ e $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valores mais elevados que os valores médios de exposição da população de doentes (isto é, todos os pesos corporais) descritos acima. A curva dose-resposta de tocilizumab torna-se plana a uma exposição maior, resultando em um menor ganho de eficácia a cada aumento incremental de concentração de tocilizumab, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia, em doentes tratados com doses $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab. Por conseguinte, não são recomendadas doses de tocilizumab superiores a 800 mg por perfusão (ver secção 4.2).

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Linearidade

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

Utilização subcutânea

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

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Com a dose semanal de 162 mg, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC1 semana em estado estacionário, C_{min} e C_{max} de tocilizumab foram, respetivamente, $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, C_{min} e C_{max} foram 6,32, 6,30 e 5,27, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC, C_{min} e C_{max} .

Para a dose de 162 mg de 2 em 2 semanas, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC2 semanas em estado estacionário, C_{min} e C_{max} de tocilizumab foram, respetivamente, $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, C_{min} e C_{max} foram 2,67, 6,02 e 2,12, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC e C_{min} e após 10 semanas para C_{max} .

Absorção

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

Eliminação

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

AIJs

Utilização subcutânea

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

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

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

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

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e da depuração não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro da análise farmacocinética populacional e foi 5,7 ml/h em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil sistêmica. Após administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab em doentes com AIJs é superior a 14 dias para os regimes de 162 mg, semanal e de 2 em 2 semanas, durante o intervalo de dosagem no estado estacionário.

AIJp

Utilização subcutânea

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

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

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

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

Após a administração 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). Após a dose subcutânea, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para ambos os regimes de 162 mg, 2 em 2 semanas e de 3 em 3 semanas.

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

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

ACG

Utilização subcutânea

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

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

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

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

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

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

Em doentes com ACG, foi observada uma maior exposição em doentes com peso corporal inferior. Para o regime de dose semanal de 162 mg, a $C_{\text{méd}}$ no estado estacionário foi 51% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para o regime de 162 mg de 2 em 2 semanas, a $C_{\text{méd}}$ no estado estacionário foi 129% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para os doentes acima dos 100 kg (n=7) os dados são limitados.

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

Idade, género e etnia

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-arginina
L-histidina
Ácido L-láctico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80 (E 433)
Ácido clorídrico (E 507) e/ou hidróxido de sódio (E 524) (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As seringas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). As seringas pré-cheias devem ser protegidas da luz, e eliminadas se não forem utilizadas dentro do período de 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C) ou até à data de validade original, o que ocorrer primeiro.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,9 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha de aço inoxidável com uma tampa de agulha isenta de látex, um êmbolo (borracha bromobutílica), rebordos prolongados para os dedos e uma proteção passiva da agulha.

Embalagens de 1,4 e 12 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tyenne é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única, encaixada num dispositivo de segurança de agulha com rebordos prolongados para os dedos. Após retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, a seringa pré-cheia deve atingir a temperatura ambiente esperando 30 minutos antes da injeção de Tyenne. A seringa não deve ser agitada.

Após a remoção da tampa, a injeção tem de ser iniciada de imediato, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a seringa pré-cheia não for utilizada imediatamente após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente para objetos cortantes e utilizar uma nova seringa pré-cheia. Se após a inserção da agulha não conseguir premir o êmbolo, deve eliminar a seringa pré-cheia num recipiente para objetos cortantes e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/007
EU/1/23/1754/008
EU/1/23/1754/009

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

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada caneta de 162 mg/0,9 ml contém 0,18 mg (0,2 mg/ml) de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (injeção).

Solução límpida e incolor a amarelo pálido com um pH de 5,7-6,3 e uma osmolalidade de 260-320 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

Tyenne é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa em doentes com 12 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com AINEs e corticosteroides sistémicos (ver secção 4.2). Tyenne pode ser administrado em monoterapia (em caso de intolerância a MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado) ou em associação a MTX.

Tyenne em combinação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatóide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes

com 12 anos de idade ou mais, que tenham respondido inadequadamente à terapia anterior com MTX (ver secção 4.2)

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

A formulação subcutânea de tocilizumab é administrada através de uma caneta pré-cheia de utilização única. O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e/ou ACG.

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

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

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

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

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

Posologia

AR

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

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

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

ACG

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

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

AR e ACG

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

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

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

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

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

- Contagem das plaquetas baixa

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

AR e ACG

Omissão de dose

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Doentes pediátricos

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

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

Doentes com AIJs

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

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

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

Doentes com AIJp

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

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

Valor Laboratorial	Ação
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de Tyenne até normalização de ALT/AST.
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração de Tyenne até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN.
> 5 x LSN	Descontinuar Tyenne. A decisão de descontinuar o Tyenne 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 10⁹/l)	Ação
CAN > 1	Manter a dose.
CAN de 0,5 a 1	Interromper a administração de Tyenne. Quando a CAN aumentar para > 1 x 10⁹/l, recomeçar Tyenne.
CAN < 0,5	Descontinuar Tyenne. A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJs devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Contagem das plaquetas baixa

Valor Laboratorial (células x 10³/μl)	Ação
50 a 100	Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado. Interromper a administração de Tyenne. Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10³/μl, recomeçar Tyenne
< 50	Descontinuar Tyenne. A decisão de descontinuar o Tyenne na AIJs devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

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

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

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

Omissão de dose

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

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

Modo de administração

Tyenne é para utilização subcutânea.

Após treino adequado na técnica de injeção, os doentes poderão autoinjetar-se com Tyenne caso o médico determine que é apropriado. O conteúdo total (0,9 ml) da caneta pré-cheia deve ser administrado como uma injeção subcutânea. Os locais de injeção recomendados (abdómen exceto 5 cm à volta do umbigo, coxa e parte superior do braço) devem ser alternados e as injeções nunca devem ser administradas em sinais, cicatrizes ou áreas onde a pele esteja dolorosa, magoada, vermelha, dura ou que não esteja intacta.

A caneta pré-cheia não deve ser agitada.

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

4.3 Contraindicações

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

Infeções ativas graves (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A formulação subcutânea de Tocilizumab subcutâneo não se destina a administração intravenosa.

Rastreabilidade

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

Infeções

Foram notificadas infeções graves e por vezes fatais em doentes a receber agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumab (ver secção 4.8, Efeitos indesejáveis). O tratamento com tocilizumab não pode ser iniciado em doentes com infeções ativas (ver secção 4.3). Se um doente desenvolver uma infeção grave, a administração de tocilizumab deve ser interrompida até que a infeção seja controlada (ver secção 4.8). Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de 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 tratados com terapêuticas biológicas, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados, associados à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de tocilizumab na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto à presença de uma potencial infeção. Para assegurar uma rápida avaliação e tratamento apropriado, os doentes (incluindo as crianças mais novas com AIJs ou AIJp que podem ter uma maior dificuldade em comunicar os seus sintomas) e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp, devem ser instruídos a contactar imediatamente o seu médico quando surgirem quaisquer sintomas sugestivos de infeção.

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, todos os doentes 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 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 e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (ex. tosse persistente, caquexia/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com 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 tocilizumab, como complicações de diverticulite, em doentes com AR (ver secção 4.8). 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, incluindo anafilaxia, associadas a tocilizumab (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante tratamentos anteriores com tocilizumab, mesmo tendo recebido pré-tratamento com esteroides e anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade, a administração de tocilizumab deve ser interrompida imediatamente, terapêutica apropriada deve ser iniciada e 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 tocilizumab, estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

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

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

Nos doentes com AR, AIJs, AIJp e ACG, deve monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. Para as alterações recomendadas, incluindo a descontinuação de tocilizumab, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3\text{--}5 \times \text{LSN}$, 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 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 e ACG devem monitorizar-se os neutrófilos e as plaquetas 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e a partir daí de acordo com a prática clínica habitual. Para as alterações de dose recomendadas com base na CAN e na contagem de plaquetas, ver secção 4.2.

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

Parâmetros lipídicos

Em doentes tratados com tocilizumab observaram-se aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e

triglicéridos (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes não houve aumento dos índices aterogénicos e os aumentos do colesterol total responderam a tratamento com fármacos redutores dos lípidos.

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

Compromisso neurológico

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

Neoplasia maligna

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

Vacinação

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

Risco cardiovascular

Os doentes com AR têm um aumento do risco de afeções cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia) 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. Não é recomendada a utilização de tocilizumab com outros agentes biológicos.

ACG

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

AIJs

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

Excipiente com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,9 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Polissorbato 80

Este medicamento contém 0,18 mg de polissorbato 80 em cada caneta de 162 mg/0,9 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Alergias conhecidas dos doentes devem ser tidas em consideração.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

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

A análise farmacocinética populacional não detetou qualquer efeito de MTX, de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou de corticosteroides no tocilizumab na depuração de em doentes com AR. Nos doentes com ACG, a dose cumulativa de corticosteroides não teve efeito sobre a exposição a tocilizumab.

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

Tabela 1: Lista das RAMs ocorridas em doentes com AR a receber tocilizumab.

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

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (fatal) ^{1,2,3}
Doenças endócrinas			Hipotireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, Tonturas		
Afeções oculares		Conjuntivite		
Vasculopatias		Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Dispneia		

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Categorias de frequência com termos preferidos			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite	Estomatite, Úlcera gástrica	
Afeções hepatobiliares				Lesão hepática induzida por tratamento, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido, Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Doenças renais e urinárias			Nefrolitíase	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção	Edema periférico, 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 ensaios clínicos.

AR (Utilização subcutânea)

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

Reações no local da injeção

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

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

Parâmetros lipídicos

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

AIJs (Utilização subcutânea)

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

Infeções

A taxa de infeções em doentes com AIJs tratados com tocilizumab subcutâneo foi comparável à dos doentes com AIJs tratados com tocilizumab intravenoso.

Reações no local de injeção (RLIs)

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

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

AIJp (Utilização subcutânea)

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

Infeções

No estudo de tocilizumab subcutâneo, a taxa de infecções em doentes com AIJp tratados com tocilizumab subcutâneo foi comparável à dos doentes com AIJp tratados com tocilizumab intravenoso.

Reações no local da injeção

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

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

ACG (Utilização subcutânea)

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

Infeções

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

Reações no local da injeção

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

Anomalias hematológicas

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

Parâmetros lipídicos

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

AR (Utilização intravenosa)

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

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

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

exposição no grupo tocilizumab e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

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

Doença Pulmonar Intersticial

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

Perfuração Gastrointestinal

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

Reações associadas à perfusão

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

A taxa de reações anafiláticas (ocorrendo num total de 8/4009 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 de tocilizumab (ver secção 4.4). Foi notificada anafilaxia fatal durante o tratamento com tocilizumab após a autorização de introdução no mercado (ver secção 4.4).

Anomalias hematológicas

Neutrófilos

Nos 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 infeções com neutropenia.

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

Plaquetas

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

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência das diminuições da contagem das plaquetas permaneceram consistentes com o que foi observado nos 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 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 o LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x o LSN.

Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência do aumento de ALT/AST permaneceram consistentes com o que foi observado nos 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 $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, com 15% a demonstrar um aumento sustentado da LDL para $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Os aumentos nos parâmetros lipídicos responderam ao tratamento com fármacos redutores dos lípidos. Durante o período controlado em dupla ocultação e com exposição a longo prazo, o padrão e incidência dos aumentos dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes com o que foi observado nos estudos de 6 meses controlados.

Neoplasia maligna

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

Reações na pele

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

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-tocilizumab podem desenvolver-se durante o tratamento com tocilizumab. A correlação do desenvolvimento de anticorpos com a resposta clínica ou eventos adversos pode ser observada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunosuppressores, Inibidores da interleucina; Código ATC: L04AC07

Tyenne é um medicamento biosimilar. Informação detalhada está disponível no website da Agência Europeia de Medicamentos; <https://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

No estudo clínico WA28119 para a ACG, foram observados decréscimos rápidos semelhantes da PCR e da VSE em conjunto com aumentos ligeiros na concentração corpuscular média da hemoglobina. A administração de doses de tocilizumab intravenosas de 2 a 28 mg/kg e subcutâneas de 81 a 162 mg a indivíduos saudáveis, reduz a contagem absoluta dos neutrófilos para o seu mínimo, 2 a 5 dias após a administração. Seguidamente, a recuperação dos neutrófilos para valores basais ocorreu de uma forma dependente da dose. Os doentes com AR e ACG demonstraram uma diminuição comparável (a indivíduos saudáveis) da contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumab (ver secção 4.8).

AR (Utilização subcutânea)

Eficácia clínica

A eficácia de tocilizumab administrado por via subcutânea no alívio dos sinais e sintomas da AR e na resposta radiográfica foi avaliada em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados e

multicêntricos. No Estudo I (SC-I) os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, moderada a grave, de acordo com os critérios ACR, e que no início tinham pelo menos quatro articulações dolorosas e quatro tumefactas. Todos os doentes receberam DMARDs não biológicos de base. No Estudo II (SC-II) os doentes incluídos tinham > 18 anos de idade com diagnóstico de AR ativa, moderada a grave, de acordo com os critérios ACR, e que tinham pelo menos oito articulações dolorosas e seis tumefactas, no início do estudo.

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

Resposta clínica

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

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

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

TCZ =Tocilizumab

^a = População por Protocolo

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

Resposta radiográfica

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

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

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

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

No estudo SC-I, a diminuição média do HAQ-DI a partir da linha de base até à semana 24 foi 0,6 em ambos os grupos subcutâneo e intravenoso. A proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica relevante no HAQ-DI na semana 24 (variação a partir da linha de base de $\geq 0,3$ unidades) foi também comparável no grupo subcutâneo (65,2%) versus o grupo intravenoso (67,4%), com uma diferença ponderada em proporções de -2,3% (IC 95%: -8,1; 3,4). No inquérito de saúde SF-36, a variação média a partir da linha de base na semana 24 no índice do componente mental foi 6,22 para o grupo subcutâneo e 6,54 para o grupo intravenoso; para o índice do componente físico foi também semelhante com 9,49 para o grupo subcutâneo e 9,65 para o grupo intravenoso.

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

AIJs (Utilização subcutânea)

Eficácia clínica

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

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

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

AIJp (Utilização subcutânea)

Eficácia clínica

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

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

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

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

ACG (Utilização subcutânea)

Eficácia clínica

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

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

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

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

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

Tabela 3: Duração da terapêutica com corticosteroides durante o período de seleção no estudo WA28119

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

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

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

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

Objetivos secundários

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

Dose cumulativa de glucocorticoides

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

do que nos grupos placebo associados a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas e 52 semanas, de 4023,5 mg e 5389,5 mg, respetivamente.

Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo WA28119

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Objetivo primário				
****Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Objetivo secundário principal				
Remissão mantida (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores à semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada nas proporções (IC 99,5%)	NA	NA	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41;60,41)
Outros objetivos secundários				
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com episódios de agudização; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	NA	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até ao primeiro episódio de agudização de ACG ¹ (Doentes com início de novo; grupos de Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99%)	NA	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09;1,42)
Dose cumulativa de glucocorticoides (mg)				
Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+26 ²)	3296,00	NA	1862,00*	1862,00*
Mediana à semana 52 (grupos de Tocilizumab vs Placebo+52 ²)	NA	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=50	Placebo + regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas n=51	Tocilizumab 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100	Tocilizumab 162 mg SC de 2 em 2 semanas + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=49
Objetivos exploratórios				
Taxa anualizada de recidiva, Semana 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Média (desvio-padrão)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

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

***Valor de p descritivo <0,005

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

Remissão: ausência de episódios de agudização e normalização da PCR

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

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

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

[§] não foi realizada análise estatística

NA = Não aplicável

HR = *Hazard Ratio* (taxa de risco)

IC = Intervalo de Confiança

Resultados de qualidade de vida

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

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

As alterações na escala de fadiga FACIT desde a linha de base até à semana 52 foram calculadas para todos os grupos. A alteração média das pontuações [desvio-padrão] foram as seguintes: 5,61 [10,115]

para tocilizumab semanalmente + 26 semanas, 1,81 [8,836] para tocilizumab de 2 em 2 semanas + 26 semanas, 0,26 [10,702] para placebo + 26 semanas e -1,63 [6,753] para placebo + 52 semanas.

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

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

AR (Utilização intravenosa)

Eficácia clínica

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

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

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

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos co-primários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

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

O Estudo IV avaliou 1220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com DMARDs em doses estáveis.

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

Resposta clínica

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

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

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

Nos estudos I – V, os doentes apresentavam uma pontuação média de atividade da doença inicial (Disease Activity Score (DAS28)) de 6,5 – 6,8. Nos doentes tratados com tocilizumab foi observada uma redução significativa no DAS28 a partir da linha de base (melhoria média) de 3,1 – 3,4, comparativamente aos doentes no grupo controlo (1,3 – 2,1). A proporção de doentes que atingiu remissão clínica DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) 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 $\text{DAS28} < 2,6$ à semana 104, comparativamente a 48% às 52 semanas e a 33% dos doentes à semana 24.

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

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

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

Resposta clínica major

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

Resposta radiográfica

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

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estreitamento da entrelinha articular

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

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

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

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

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

Níveis de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

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

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

Tabela 7: Resultados de eficácia do estudo VI (WA19924)

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

AR

Utilização intravenosa

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

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

Por conseguinte, não são recomendadas doses de tocilizumab superiores a 800 mg por perfusão (ver secção 4.2).

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Linearidade

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

Utilização subcutânea

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

Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumab não se alteraram com o tempo. Com a dose semanal de 162 mg, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC1 semana em estado estacionário, $C_{\min}$ e $C_{\max}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $7970 \pm 3432 \mu\text{g.h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, $C_{\min}$ e $C_{\max}$ foram 6,32, 6,30 e 5,27, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC, $C_{\min}$ e $C_{\max}$.

Para a dose de 162 mg de 2 em 2 semanas, a média previsível ($\pm$ DP) da AUC2 semanas em estado estacionário, $C_{\min}$ e $C_{\max}$ de tocilizumab foram, respetivamente, $3430 \pm 2660 \mu\text{g.h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Os rácios de acumulação para a AUC, $C_{\min}$ e $C_{\max}$ foram 2,67, 6,02 e 2,12, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC e $C_{\min}$ e após 10 semanas para $C_{\max}$.

Absorção

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

Eliminação

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

AIJs

Administração subcutânea

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

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

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

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

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e da depuração não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro da análise farmacocinética populacional e foi 5,7 ml/h em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil sistêmica. Após administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de tocilizumab em doentes com AIJs é superior a 14 dias para os regimes de 162 mg, semanal e de 2 em 2 semanas, durante o intervalo de dosagem no estado estacionário.

AIJp

Utilização subcutânea

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

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

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

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

Após a administração 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). Após a dose subcutânea, aproximadamente 90% do estado estacionário foi atingido à semana 12 para ambos os regimes de 162 mg, 2 em 2 semanas e de 3 em 3 semanas.

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

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

ACG

Utilização subcutânea

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

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

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

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

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

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

Em doentes com ACG, foi observada uma maior exposição em doentes com peso corporal inferior. Para o regime de dose semanal de 162 mg, a $C_{méd}$ no estado estacionário foi 51% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para o regime de 162 mg de 2 em 2 semanas, a $C_{méd}$ no estado estacionário foi 129% superior nos doentes com peso corporal inferior a 60 kg comparativamente aos doentes que pesavam entre 60 e 100 kg. Para os doentes acima dos 100 kg (n=7) os dados são limitados.

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

Idade, género e etnia

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-arginina
L-histidina
Ácido L-láctico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80 (E 433)
Ácido clorídrico (E 507) e/ou hidróxido de sódio (E 524) (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As canetas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). As canetas pré-cheias devem ser protegidas da luz, e eliminadas se não forem utilizadas dentro do período de 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C) ou até à data de validade original, o que ocorrer primeiro.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,9 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha de aço inoxidável com uma tampa de agulha isenta de látex, um êmbolo (borracha bromobutílica), contendo 162 mg de Tyenne inserido numa caneta pré-cheia.

Embalagens de 1 e 4 canetas pré-cheias e embalagens múltiplas contendo 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tyenne é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única. Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, a caneta pré-cheia deve atingir a temperatura ambiente esperando 45 minutos antes da injeção de Tyenne. A caneta não deve ser agitada.

Após a remoção da tampa, a injeção tem de ser iniciada de imediato, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a caneta pré-cheia não for utilizada imediatamente após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente para objetos cortantes e utilizar uma nova caneta pré-cheia.

Se após pressionar o botão de ativação, a haste laranja do êmbolo não se mover, deve eliminar a caneta pré-cheia num recipiente para objetos cortantes. **Não** tente reutilizar a caneta pré-cheia. Não repita a injeção com outra caneta pré-cheia. Peça ajuda ao seu profissional de saúde.

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

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

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

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. FABRICANTES 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 EFICÁCIA DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Suíça

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentina

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Áustria

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 Atualizados (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 EFICÁCIA 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 acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve distribuir a todos os médicos que poderão prescrever/administrar Tyenne, um conjunto de materiais educacionais nas indicações terapêuticas AR, AIJs, AIJp e ACG contendo o seguinte:

- Documentação com Informação para o Médico
- Documentação com Informação para o Enfermeiro
- Documentação com Informação para o Doente

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e formato do material educacional, juntamente com um plano de comunicação (incluindo os modos de distribuição), antes da distribuição dos materiais educacionais.

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

- Referência ao Resumo das Características do Medicamento (ex. link para website da EMA)
- Cálculo da dose (doentes com AR, AIJs e AIJp), preparação da perfusão e taxa de perfusão
- Risco de infeções graves
 - O medicamento não pode ser administrado a doentes com infeção ativa ou suspeita
 - O medicamento pode reduzir os sinais e sintomas de infeção aguda atrasando o diagnóstico
- Risco de Hepatotoxicidade
 - Deve ter-se precaução quando se considerar iniciar o tratamento com tocilizumab em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 1,5x LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 5x LSN.
 - Na AR, ACG, AIJp e AIJs, devem monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. As alterações de dose recomendadas, incluindo a descontinuação de tocilizumab, com base nos níveis das transaminases, devem seguir a secção 4.2. do RCM.
- Risco de perfurações gastrointestinais especialmente em doentes com história de diverticulite ou ulceração intestinal
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves
- A Documentação com Informação para o Doente (a ser entregue aos doentes pelos profissionais de saúde)
- Recomendações sobre como diagnosticar Síndrome de Ativação Macrofágica em doentes com AIJs
- Recomendações de interrupção de dose em doentes com AIJs e AIJp

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

- Prevenção de erros médicos e reações associadas à injeção/perfusão
 - Preparação da injeção/perfusão
 - Taxa de perfusão
- Monitorização do doente relativamente a reações associadas à injeção/perfusão
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves

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

- Folheto Informativo (com instruções de utilização para a via SC) (p.ex., link para o site da EMA)
- Cartão de alerta do doente
 - abordando o risco de contrair infeções que podem tornar-se graves se não forem tratadas. Adicionalmente, algumas infeções poderão reaparecer.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem Tyenne poderem desenvolver complicações de diverticulite, que podem tornar-se graves se não forem tratadas.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem Tyenne 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 DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (COM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 80 mg de tocilizumab.
1 frasco para injetáveis contém 200 mg de tocilizumab.
1 frasco para injetáveis contém 400 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, E 433, E 507 e/ou E 524, água para
preparações injetáveis.

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

200 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis de 10 ml
4 frascos para injetáveis de 10 ml

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 utilização intravenosa após diluição
O produto diluído deve ser utilizado de imediato
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

Tyenne 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, E 433, E 507 e/ou E 524, água para
preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

12 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

As seringas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Data em que foi retirado do frigorífico: / /

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tyenne 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Tyenne 162 mg injeção
tocilizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

162 mg

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, E 433, E 507 e/ou E 524, água para
preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta pré-cheia
4 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

As canetas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Data em que foi retirado do frigorífico: / /

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tyenne 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX) – Embalagem múltipla

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, E 433, E 507 e/ou E 524, água para
preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

As canetas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Data em que foi retirado do frigorífico: / /

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tyenne 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX) - Embalagem múltipla

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyenne 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, E 433, E 507 e/ou E 524, água para
preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
4 canetas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

As canetas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias a uma temperatura igual ou inferior a 30 °C.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Data em que foi retirado do frigorífico: / /

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/23/1754/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tyenne 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

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

Tyenne 162 mg injeção
tocilizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

162 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tyenne 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 Tyenne.

O que contém este folheto

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

1. O que é Tyenne e para que é utilizado

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

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

- **Tyenne é utilizado para tratar crianças com AIJp.** Tyenne é utilizado no tratamento de crianças com 2 ou mais anos de idade com **artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações. Tyenne é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp e pode ser usado sozinho ou em combinação com metotrexato.
- **Tyenne é utilizado para tratar adultos e crianças** com 2 ou mais anos com **síndrome de libertação de citocinas (SLC)** grave ou potencialmente fatal, um efeito indesejável em doentes tratados com células T modificadas com recetor antigénio quimérico (CAR), terapêuticas usadas para tratar certos tipos de cancro.
- **Tyenne 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 Tyenne

Não deverá ser-lhe administrado Tyenne

- 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 Tyenne.

- 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. Tyenne 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 Tyenne. 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 Tyenne.
- **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 Tyenne, exceto se for necessário iniciar o tratamento com urgência. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Tyenne.

- Informe o seu médico se tiver **câncer**. O seu médico decidirá se poderá receber Tyenne.
- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis aumentados de colesterol, informe o seu médico. Enquanto receber Tyenne 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 Tyenne, 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

Tyenne 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 Tyenne.

Outros medicamentos e Tyenne

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento (ou se a sua criança estiver a tomar outros medicamentos, no caso de o doente ser a criança), ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. Tyenne 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, utilizadas para reduzir os níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo a amlodipina), utilizados para tratar a tensão arterial elevada
- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade.

Relativamente à vacinação, por favor verifique a secção advertências acima.

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de Tyenne com outros medicamentos biológicos usados no tratamento da AR, AIJs ou AIJp.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Tyenne não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico.

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Interrompa a amamentação se lhe vai ser administrado Tyenne 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 Tyenne é excretado no leite materno.

Os dados disponíveis até ao momento não sugerem qualquer efeito na fertilidade devido a este tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas. Se tiver tonturas, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Tyenne contém sódio

Este medicamento contém 0,24 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml. Isto é equivalente a 0,012% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Tyenne é, no entanto, diluído numa solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%). Deve ser tido em consideração em doentes com dieta controlada em sódio.

Tyenne contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,8 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 80 mg/4 ml, 2 mg de polissorbato em cada frasco para injetáveis de 200 mg/10 ml, e 4 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 400 mg/20 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reação alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tem alguma alergia.

3. Como é administrado Tyenne

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

Tyenne ser-lhe-á administrado **através de uma veia por um médico ou enfermeiro**. Eles irão diluir a solução, montar uma perfusão intravenosa e monitorizá-lo durante e após o tratamento.

Doentes adultos com AR

A dose usual de Tyenne 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 Tyenne através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 4 em 4 semanas, durante uma hora.

Crianças com AIJs (idade igual ou superior a 2 anos)

A dose usual de Tyenne 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 Tyenne através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 2 em 2 semanas, durante uma hora.

Crianças com AIJp (idade igual ou superior a 2 anos)

A dose usual de Tyenne 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 AIJp receberão Tyenne através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 4 em 4 semanas, durante uma hora.

Doentes com SLC

A dose usual de Tyenne é de 8 mg por cada quilograma de peso corporal se pesar 30 kg ou mais.

A dose é de 12 mg por cada quilograma de peso corporal se pesar menos de 30 kg.

Tyenne pode ser administrado sozinho ou em associação com corticosteroides.

Doentes com COVID-19

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

Se lhe for administrado mais Tyenne do que deveria

Não é provável que lhe seja administrado Tyenne 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 Tyenne

Não é provável que se esqueça de uma dose de Tyenne, 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 Tyenne

Não deve parar de utilizar Tyenne 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, Tyenne 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 Tyenne.

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 vertigem
- erupção cutânea, comichão, urticária, inchaço dos lábios, língua ou face

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

Sinais de infeções graves:

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

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 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:

Estes podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- infeções do trato respiratório superior com sintomas típicos tais como tosse, nariz entupido, corrimento nasal, dor de garganta e dor de cabeça
- níveis de gordura no sangue (colesterol) aumentados.

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- infeção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)

- 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:

Estes 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:

Estes 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:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Crianças com AIJs

Em geral, o tipo de efeitos indesejáveis em doentes com AIJs foi semelhante aos observados em adultos com AR. Alguns efeitos indesejáveis foram observados com mais frequência: nariz e garganta inflamados, diarreia, baixo número de glóbulos brancos e aumento das enzimas do fígado.

Crianças com AIJp

Em geral, o tipo de efeitos indesejáveis em doentes com AIJp foi semelhante aos observados em adultos com AR. Alguns efeitos indesejáveis foram observados com mais frequência: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sentir má-disposição (náuseas) e baixo número de glóbulos brancos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tyenne

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Conservar no frigorífico (entre 2 °C - 8 °C). Não congelar.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tyenne

- A substância ativa é tocilizumab.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Os outros componentes são L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 (E 433), ácido clorídrico (E 507) e/ou hidróxido de sódio (E 524) e água para preparações injetáveis.

Relativamente ao sódio e ao polissorbato 80, ver acima secção 2 “Tyenne contém sódio” e “Tyenne contém polissorbato 80”.

Qual o aspeto de Tyenne e conteúdo da embalagem

Tyenne é um concentrado para solução para perfusão. O concentrado é um líquido límpido e incolor a amarelo pálido.

Tyenne é fornecido em frascos para injetáveis contendo 4 ml, 10 ml e 20 ml de concentrado para solução para perfusão. Cada embalagem contém 1 ou 4 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Áustria

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 e incolores a amarelo pálido, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Tyenne.

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

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

Utilização na população pediátrica

Doentes com AIJs, AIJp e SLC ≥ 30 kg

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

Doentes com AIJs e SLC < 30 kg

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

Doentes com AIJp < 30 kg

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

Tyenne destina-se apenas a utilização única.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tyenne 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente**, que contém informação de segurança importante que deverá ter em atenção antes e durante o tratamento com Tyenne.

O que contém este folheto

1. O que é Tyenne e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tyenne
3. Como utilizar Tyenne
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tyenne
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tyenne e para que é utilizado

Tyenne contém a substância ativa tocilizumab, que é uma proteína feita a partir de células imunitárias específicas (anticorpo monoclonal), que bloqueia a ação de uma proteína específica (citocina) denominada interleucina-6. Esta proteína está envolvida em processos inflamatórios do organismo, e o seu bloqueio pode reduzir a inflamação no seu corpo. Tyenne é utilizado no tratamento de:

- **adultos com artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave**, uma doença autoimune, se terapêuticas prévias não tiveram o efeito desejado.
- **adultos com artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva**, que não receberam tratamento prévio com metotrexato.

Tyenne ajuda a reduzir os sintomas de AR tais como a dor e o inchaço das suas articulações e pode melhorar também a sua capacidade de realização das tarefas diárias. Tyenne demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

Tyenne é normalmente administrado em combinação com outro medicamento para a AR, chamado metotrexato. No entanto, Tyenne pode ser administrado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.

- **adultos com uma doença das artérias chamada arterite das células gigantes (ACG)**, causada por inflamação das maiores artérias do corpo, especialmente aquelas que fornecem o

sangue à cabeça e ao pescoço. Os sintomas incluem dor de cabeça, fadiga (cansaço) e dor no maxilar. Os efeitos podem incluir AVC e cegueira.

Tyenne pode reduzir a dor e o inchaço nas artérias e veias da sua cabeça, pescoço e braços.

A ACG é frequentemente tratada com medicamentos chamados esteroides. Geralmente são efetivos, mas poderão ter efeitos indesejáveis se utilizados em doses elevadas durante um longo período de tempo. Reduzir a dose de esteroides também pode levar a um episódio de agudização de ACG. Associar Tyenne ao tratamento significa que os esteroides poderão ser utilizados por um período de tempo menor, ao mesmo tempo que continua a controlar a doença.

- **crianças e adolescentes, com 1 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) ativa**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, além de febre e erupção cutânea.

Tyenne é utilizado para melhorar os sintomas da AIJs. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

- **crianças e adolescentes com 2 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa**. Esta é uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações.

Tyenne é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tyenne

Não utilize Tyenne

- se tem, ou se a criança doente de quem cuida tem alergia ao tocilizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou se a criança doente de quem cuida, tem uma infeção ativa grave.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe um médico. Não utilize Tyenne.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tyenne.

- Se sentir **reações alérgicas**, tais como aperto no peito, sibilos (pieira), tontura grave ou sensação de desmaio, inchaço dos lábios, da língua, da face ou comichão na pele, urticária ou erupção na pele, durante ou após a injeção, **informe o seu médico imediatamente**.
- Se teve quaisquer sintomas de reações alérgicas após a administração de Tyenne, não tome a próxima dose até ter informado o seu médico E o seu médico lhe ter dito para tomar a próxima dose.
- Se tem uma **infeção** de qualquer tipo, de curta ou longa duração, ou se costuma ter infeções com frequência. **Informe o seu médico imediatamente** se não se sentir bem. Tyenne 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 Tyenne. Informe o seu médico imediatamente se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após a terapêutica.

- Se tiver tido **úlceras intestinais** ou **diverticulite** informe o seu médico. Os sintomas incluiriam dor abdominal e alterações inexplicáveis nos hábitos intestinais acompanhadas de febre.
- Se tiver **doença do fígado**, informe o seu médico. O seu médico poderá fazer-lhe um teste ao sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado antes de utilizar Tyenne.
- **Se qualquer doente tiver sido vacinado recentemente** ou planeia vacinar-se, informe o seu médico. Todos os doentes devem ter a vacinação em dia antes do início do tratamento com Tyenne. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Tyenne.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber Tyenne.
- Se tiver **fatores de risco para doença cardíaca**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis de colesterol aumentados, informe o seu médico. Enquanto receber Tyenne estes fatores necessitam ser monitorizados.
- Se tem **problemas da função renal** moderados a graves, o seu médico irá monitorizá-lo(a).
- Se tem **dores de cabeça persistentes**.

O seu médico irá fazer uma análise ao seu sangue antes de receber Tyenne, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

Tyenne seringa pré-cheia não é recomendada para utilização em crianças com menos de 1 ano de idade. Tyenne não deve ser administrado a crianças com AIJs (artrite idiopática juvenil sistémica) com peso inferior a 10 kg.

Se uma criança tiver história de **síndrome de ativação macrofágica** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber Tyenne.

Outros medicamentos e Tyenne

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. Tyenne 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, utilizadas para reduzir os níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, a amlodipina), utilizados para tratar a tensão arterial elevada,
- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o seu sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade

Relativamente à vacinação, por favor verifique a secção advertências acima.

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de Tyenne com outros medicamentos biológicos para o tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Tyenne não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico.

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Interrompa a amamentação se lhe vai ser administrado Tyenne e informe o seu médico. Faça um intervalo de pelo menos 3 meses entre o seu último tratamento e o início da amamentação. Não se sabe se Tyenne passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas. Se tiver tonturas, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Tyenne contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,9 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Tyenne contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,18 mg de polissorbato 80 em cada seringa de 162 mg/0,9 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tem alguma alergia.

3. Como utilizar Tyenne

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O tratamento será prescrito e iniciado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e ACG.

Adultos com AR ou ACG

A dose recomendada para a AR (artrite reumatóide) e GCA (arterite de células gigantes) para adultos é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia) dada uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJs (com 1 ou mais anos de idade)

A dose usual de Tyenne depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), de 2 em 2 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJp (com 2 ou mais anos de idade)

A dose usual de Tyenne depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), de 3 em 3 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), de 2 em 2 semanas.

Tyenne é administrado por injeção por baixo da pele (via subcutânea). No início, o seu médico ou enfermeiro poderão injetar Tyenne. No entanto, o seu médico pode decidir que pode injetar Tyenne a si mesmo. Neste caso, irá receber formação em como injetar Tyenne a si mesmo. No caso de doentes que não conseguem autoadministrar a injeção, como as crianças, os pais e os responsáveis irão receber treino sobre como administrar uma injeção de Tyenne.

Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre como administrar a injeção a si mesmo ou à criança doente de quem cuida. Irá encontrar mais informação em “Instruções para a administração” no final deste folheto.

Se utilizar mais Tyenne do que deveria

Não é provável que receba Tyenne a mais, uma vez que este é administrado numa seringa pré-cheia. No entanto, se estiver preocupado informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se um adulto com AR ou ACG ou uma criança ou adolescente com AIJs falhar ou esquecer uma dose, é muito importante utilizar Tyenne exatamente como foi prescrito pelo seu médico. Controle a sua próxima dose.

- No caso de não receber a sua dose semanal até 7 dias do dia programado, tome a sua dose no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose quinzenal (de 2 em 2 semanas) até 7 dias, do dia programado, administre a dose logo que se lembre e tome a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Tyenne, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se uma criança ou adolescente com AIJp falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar Tyenne exatamente como foi prescrito pelo médico. Controle a próxima dose.

- No caso de uma dose não ser administrada até 7 dias do dia programado, injete a dose logo que se lembre e administre a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de uma dose não ser administrada há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Tyenne, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Tyenne

Não deve parar de utilizar Tyenne sem discutir primeiro o assunto com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Tyenne pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis podem ocorrer 3 meses ou mais após a sua última dose de Tyenne.

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 injeção:

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

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

Sinais de infeções graves:

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

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 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:

Estes 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
- reações no local da injeção

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- infecção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), bolhas
- infecções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infecção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão sanguínea elevada
- ulceração da boca, dor de estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análises ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina demonstrado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 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:

Estes 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:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp são geralmente semelhantes aos dos adultos. Alguns efeitos indesejáveis são observados com mais frequência em crianças e adolescentes: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sensação de enjojo (náusea), e baixa contagem de células brancas do sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tyenne

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia e na embalagem exterior (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As seringas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). As seringas pré-cheias devem ser protegidas da luz, e eliminadas se não forem utilizadas dentro do período de 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C) ou até à data de validade original, o que ocorrer primeiro.

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

A seringa não deve ser agitada.

Após remoção da tampa, a injeção tem de ser iniciada de imediato para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a seringa pré-cheia não for utilizada imediatamente após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente para objetos cortantes e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tyenne

A substância ativa é o tocilizumab.

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

Os outros componentes são L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 (E 433), ácido clorídrico (E 507) e/ou hidróxido de sódio (E 524) e água para preparações injetáveis. Relativamente ao sódio e ao polissorbato 80, ver acima secção 2 “Tyenne contém sódio” e “Tyenne contém polissorbato 80”.

Qual o aspeto de Tyenne e conteúdo da embalagem

Tyenne é uma solução injetável. A solução é límpida e incolor a amarelo pálido.

Tyenne é fornecido numa seringa pré-cheia de 0,9 ml contendo 162 mg de tocilizumab solução injetável.

Cada embalagem contém 1, 4 ou 12 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções de utilização

Leia estas Instruções de Utilização antes de utilizar a sua Tyenne seringa pré-cheia e de cada vez que receber uma nova prescrição.

Informação importante:

- Leia o folheto informativo que vem com a sua Tyenne seringa pré-cheia para obter informações importantes que precisa de saber antes de a utilizar.
- Antes de utilizar a seringa pré-cheia pela primeira vez, certifique-se de que o seu médico ou o seu prestador de cuidados lhe mostram a forma correta de a utilizar. Note que a seringa vem num tabuleiro de plástico aberto.
- As pessoas cegas ou com problemas de visão não devem utilizar a seringa pré-cheia de Tyenne sem a ajuda de uma pessoa treinada para utilizar a seringa pré-cheia de Tyenne.
- Fale com o seu médico se tiver alguma dúvida ou preocupação.

Conservar Tyenne seringas pré-cheias

- Conserve a seringa pré-cheia na sua embalagem de origem no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- Manter a seringa pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz.
- Manter a seringa pré-cheia fora do alcance e da vista das crianças.

Não congele Tyenne.

Não utilize Tyenne seringa pré-cheia que tenha sido congelada ou deixada à luz solar direta porque pode levar a doenças.

Utilização da Tyenne seringa pré-cheia

- Injetar sempre Tyenne usando a técnica que o seu médico lhe ensinou.
- A seringa pré-cheia de Tyenne é apenas para utilização em dose única (uma vez).

Não partilhe a sua seringa Tyenne pré-cheia com outra pessoa. Pode transmitir uma infeção a outra pessoa ou contrair infeção pela mesma.

- Tyenne seringa pré-cheia tem uma proteção de agulha transparente que cobre a agulha após a injeção estar completa.

Não utilize a seringa pré-cheia se a caixa de cartão estiver aberta ou danificada.

Não utilize a seringa pré-cheia se tiver caído sobre uma superfície dura.

A seringa pré-cheia pode estar partida mesmo que não veja a quebra.

Não remova a tampa da agulha da seringa pré-cheia até que esteja preparado para a injeção.

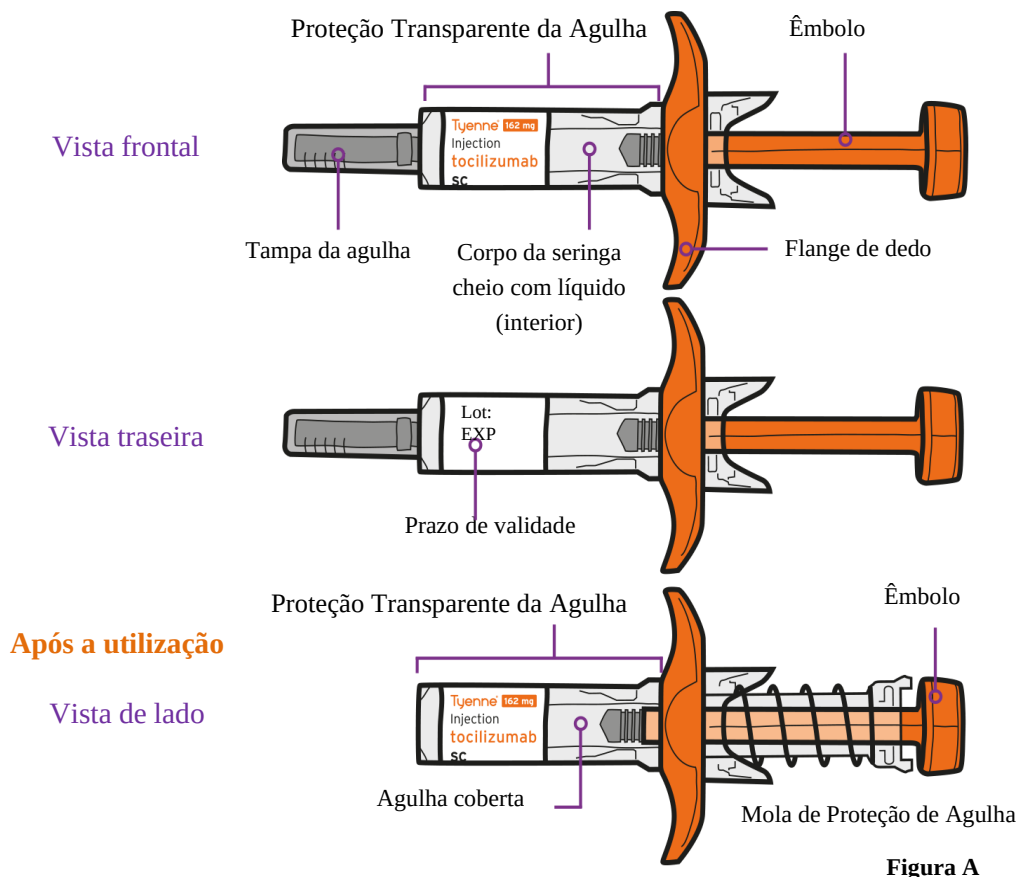
Não tente reutilizar a seringa pré-cheia porque pode levar a uma infeção.

Viajar com Tyenne seringa pré-cheia

- Se necessário, por exemplo ao viajar, Tyenne seringa pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente (até 30 °C) por até 14 dias.
- Deite fora (elimine) Tyenne que tenha sido mantida à temperatura ambiente (até 30 °C) e não tenha sido utilizada no prazo de 14 dias.
- Quando viajar de avião, informe-se sempre junto da sua companhia aérea e do seu médico sobre a possibilidade de levar consigo medicamentos injetáveis. Transporte sempre Tyenne na sua bagagem de mão, porque a bagagem de porão pode ser muito fria e Tyenne pode congelar.

A sua Tyenne seringa pré-cheia

Antes da Utilização



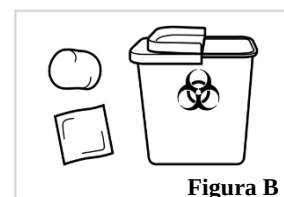
Não tente ativar a proteção transparente da agulha antes de injetar.

PASSO 1: Preparação da sua injeção

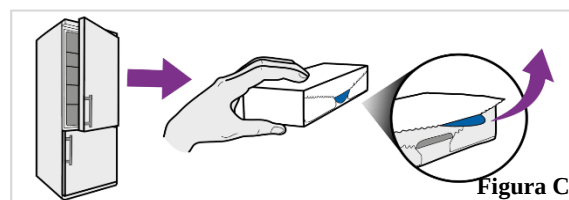
1.1 Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

1.2 Material necessário (**Figura B**):

- 1 compressa embebida em álcool para limpar o local antes da injeção
- 1 bola ou gaze de algodão estéril para utilizar após a injeção
- 1 recipiente para objetos cortantes para eliminação segura da tampa da agulha e da seringa usada (ver **Passo 7 "Eliminar a sua seringa"**).



1.3 Retire a caixa de Tyenne do frigorífico e abra-a (**Figura C**).



1.4 Remova a embalagem de plástico de Tyenne da caixa:
Coloque a embalagem de plástico com a seringa pré-cheia sobre uma superfície limpa e plana.

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



Figura D

Não acelere de forma alguma o processo de aquecimento, tal como num micro-ondas, ou colocar a seringa em água quente, ou à luz solar direta.

Não remova a tampa da agulha enquanto deixa que a sua Tyenne seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente.

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

PASSO 2: Lavar as suas mãos

- 2.1 Lave bem as suas mãos com água e sabão e seque-as com uma toalha limpa (**Figura E**).



Figura E

PASSO 3: Verificar a seringa

Retire a Tyenne seringa pré-cheia da embalagem de plástico

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

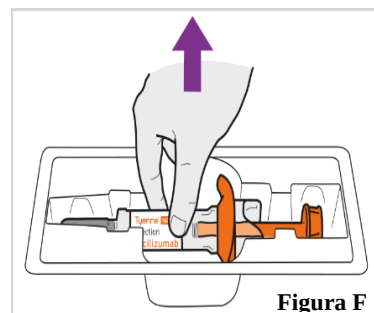


Figura F

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

- 3.1 Verifique a seringa pré-cheia para ter a certeza de que:

- A seringa pré-cheia, a proteção transparente da agulha, e a tampa da agulha não estão partidas ou danificadas (**Figura G**).

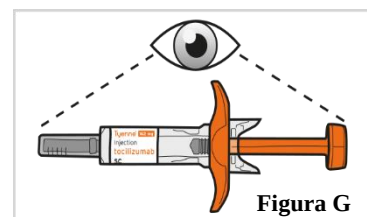


Figura G

- A tampa da agulha está encaixada de forma segura (**Figura H**).

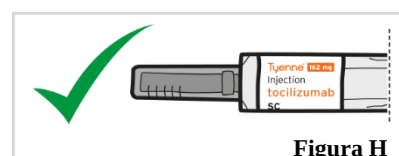


Figura H

- A mola de proteção da agulha não está distendida (**Figura I**)

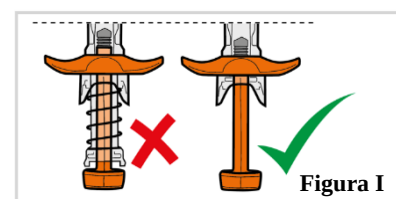


Figura I

Não utilize a seringa se mostrar qualquer sinal de estar danificada. Se estiver danificada, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico e deite fora a seringa no recipiente para objetos cortantes (ver **Passo 7 "Eliminar a sua seringa"**).

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

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

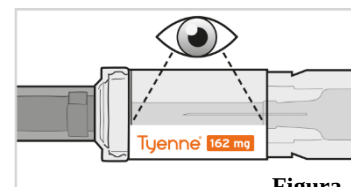


Figura J

Não utilize a seringa pré-cheia se o líquido estiver turvo, descolorado, contiver partículas ou flocos, ou mostrar qualquer sinal de estar danificada. Se o líquido estiver turvo, descolorado, contiver partículas ou flocos, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico e deite fora a seringa no recipiente para objetos cortantes (ver **Passo 7 "Eliminar a sua seringa"**).

3.3 Verifique o rótulo na seringa pré-cheia para garantir que:

- O nome na seringa pré-cheia é Tyenne (**Figura K**).
- O prazo de validade (EXP:) na seringa pré-cheia não expirou (**Figura K**).

Não utilize a seringa pré-cheia se:

- O nome na seringa pré-cheia não for Tyenne.
- O prazo de validade da seringa pré-cheia tiver expirado.

Se o rótulo não tiver Tyenne ou o prazo de validade tiver expirado, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico e deite fora a seringa pré-cheia no recipiente para objetos cortantes (ver **Passo 7 "Eliminar a sua seringa"**).

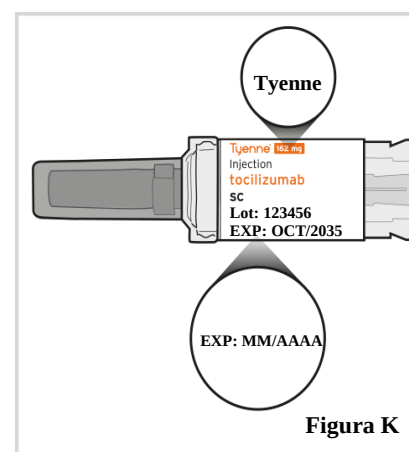


Figura K

PASSO 4: Escolher o local de injeção

4.1 Escolha um local para injeção (**Figura L**):

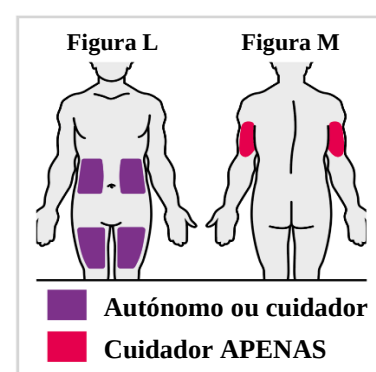
- Na frente das coxas, ou
- Área abdominal (abdómen inferior), exceto na área de 5 cm diretamente à volta do umbigo.
- Se estiver a injetar noutra pessoa, pode usar a parte de trás do braço (**Figura M**).

Não tente injetar sozinho na zona superior do braço. Injete apenas nos locais identificados.

4.2 Escolha um local de injeção diferente (pelo menos 3 cm do local de injeção prévio) para cada nova injeção para reduzir a vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Não injete numa área que esteja inflamada (dorida), ferida, vermelha, dura, com cicatriz ou onde tenha estrias, sinais ou tatuagens.

Se tiver psoríase, **não** injete em quaisquer lesões ou manchas vermelhas, espessas, em relevo ou escamosas.



PASSO 5: Limpar o local de injeção

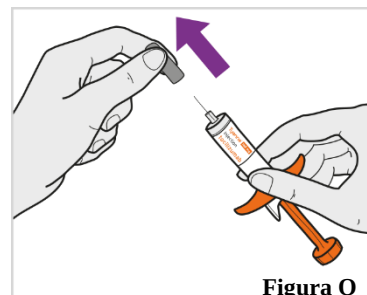
- 5.1 Limpe a área do local escolhido para a injeção usando a compressa embebida em álcool (**Figura N**). Deixe secar a pele antes de injetar. Não sobre ou toque no local de injeção após a limpeza.



PASSO 6. Administrar a sua injeção

- 6.1 Quando estiver pronto para injetar, remova a tampa da agulha

- Segure na seringa pré-cheia pela proteção transparente da agulha com uma mão (**Figura O**).
- Utilize a outra mão para remover a tampa da agulha puxando a tampa diretamente para fora (**Figura O**).



Não segure o êmbolo enquanto retira a tampa da agulha.

Se não conseguir remover a tampa da agulha, deve pedir ajuda a um prestador de cuidados ou contactar o seu médico.

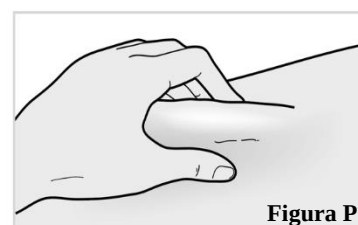
- Deite fora a tampa da agulha no recipiente para objetos cortantes.

Pode ver gotas de líquido na ponta da agulha. Isto é normal e não afetará a sua dose.

Não toque na agulha ou nem deixe tocá-la em qualquer superfície depois de remover a tampa da agulha, porque pode causar uma picada de agulha acidental.

- 6.2 Faça uma prega na pele

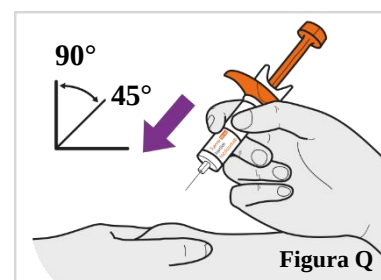
- Com a sua mão livre, faça suavemente uma prega na pele na área onde planeia injetar (sem apertar ou tocar na área limpa) e segure-a firmemente para evitar injetar no músculo (**Figura P**). A injeção no músculo pode fazer com que a injeção seja desconfortável.



- 6.3 Insira a agulha

Segure na seringa pré-cheia como um lápis.

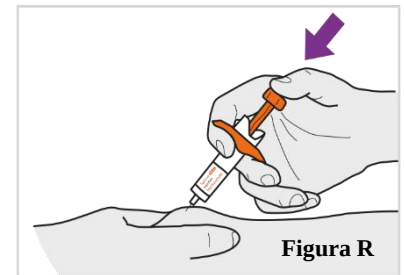
- Com um movimento curto e rápido, insira a agulha completamente para dentro da pele num ângulo entre 45° a 90° (**Figura Q**). Dê a injeção no ângulo que o seu médico lhe indicou a utilizar.



É importante escolher o ângulo correto para garantir que o medicamento é administrado debaixo da pele (no tecido adiposo), caso contrário a injeção pode ser dolorosa, e o medicamento pode não funcionar.

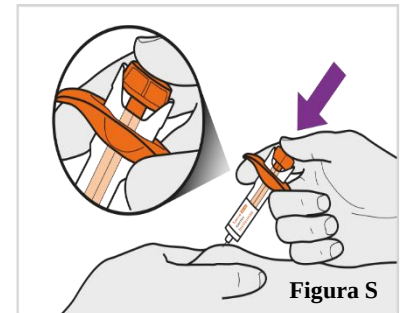
6.4 Injete

- Utilize o seu polegar para empurrar suavemente o êmbolo até ao fim (**Figura R**).



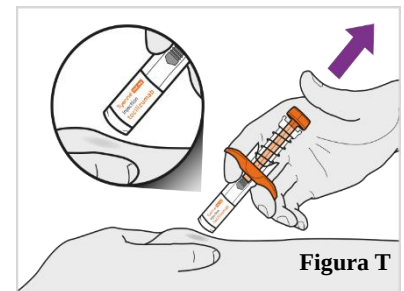
- Pressione o êmbolo até ao fim para assegurar que recebe a dose completa (**Figura S**).

Não remova a agulha da pele quando o êmbolo chega ao fim.



6.5 Finalize a injeção

- Segure a seringa firmemente sem a mover, no mesmo ângulo em que foi inserida.
- Liberte o seu polegar lentamente do êmbolo. O êmbolo irá deslocar-se para cima. O sistema de segurança irá remover a agulha da pele e cobrir a agulha (**Figura T**).
- Solte a prega da pele



Importante: Contacte imediatamente o seu médico se:

- A proteção transparente da agulha não cobre a agulha após a injeção. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

Não reutilize uma seringa mesmo que todo o medicamento não tenha sido injetado.

Não tente voltar a colocar a tampa na agulha, pois pode levar a uma lesão por picada de agulha.

6.6 Após a injeção

Se existir sangue ou líquido no local da injeção, pressione gentilmente uma bola de algodão ou gaze sobre a pele (**Figura U**). Pode utilizar um penso rápido, se necessário.

Não esfregue o local de injeção.



PASSO 7: Eliminar a sua seringa

7.1 Coloque a sua seringa usada num recipiente para objetos cortantes imediatamente após a sua utilização **(Figura V)**.

Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico desde que:

- Seja feito de plástico resistente;
- Possa ser fechado com um encaixe justo, uma tampa resistente a punções; que impeça os objetos cortantes de saírem,
- Fique na vertical e seja estável durante a utilização,
- Resistente a fugas e,
- Rotulado adequadamente para alertar dos resíduos perigosos dentro do recipiente

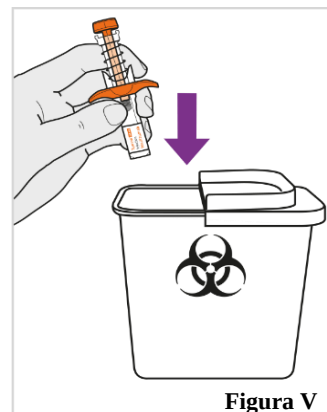


Figura V

Quando o seu recipiente para objetos cortantes estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais para a correta eliminação do recipiente para objetos cortantes.

Não deite fora seringas usadas no seu lixo doméstico.

Não deite fora o seu recipiente para objetos cortantes usado no lixo doméstico, a menos que as suas diretrizes locais o permitam.

Não recicle o seu recipiente para objetos cortantes.

Mantenha Tyenne seringas pré-cheias e o recipiente para objetos cortantes fora do alcance das crianças.

PASSO 8: Registar a sua injeção

8.1 Para ajudar a lembrá-lo quando e onde deve aplicar a sua próxima injeção, escreva a data, hora, e parte específica do seu corpo onde se injetou. **(Figura W)**.

Também pode ser útil escrever quaisquer dúvidas ou preocupações sobre a injeção, para que possa perguntar ao seu médico.

Se tiver dúvidas ou preocupações sobre a sua seringa Tyenne pré-cheia, por favor contacte o seu médico que está familiarizado com Tyenne.

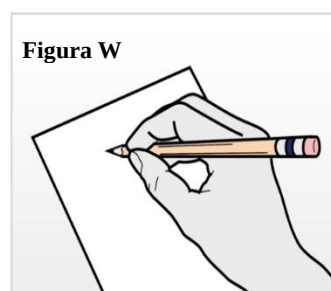


Figura W

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tyenne 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente**, que contém informação de segurança importante que deverá ter em atenção antes e durante o tratamento com Tyenne.

O que contém este folheto

1. O que é Tyenne e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tyenne
3. Como utilizar Tyenne
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tyenne
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tyenne e para que é utilizado

Tyenne contém a substância ativa tocilizumab, que é uma proteína feita a partir de células imunitárias específicas (anticorpo monoclonal), que bloqueia a ação de uma proteína específica (citocina) denominada interleucina-6. Esta proteína está envolvida em processos inflamatórios do organismo, e o seu bloqueio pode reduzir a inflamação no seu corpo. Tyenne é utilizado no tratamento de:

- **adultos com artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave**, uma doença autoimune, se terapêuticas prévias não tiveram o efeito desejado.
- **adultos com artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva**, que não receberam tratamento prévio com metotrexato.

Tyenne ajuda a reduzir os sintomas de AR tais como a dor e o inchaço das suas articulações e pode melhorar também a sua capacidade de realização das tarefas diárias. Tyenne demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

Tyenne é normalmente administrado em combinação com outro medicamento para a AR, chamado metotrexato. No entanto, Tyenne pode ser administrado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.

- **adultos com uma doença das artérias chamada arterite das células gigantes (ACG)**, causada por inflamação das maiores artérias do corpo, especialmente aquelas que fornecem o

sangue à cabeça e ao pescoço. Os sintomas incluem dor de cabeça, fadiga (cansaço) e dor no maxilar. Os efeitos podem incluir AVC e cegueira.

Tyenne pode reduzir a dor e o inchaço nas artérias e veias da sua cabeça, pescoço e braços.

A ACG é frequentemente tratada com medicamentos chamados esteroides. Geralmente são efetivos, mas poderão ter efeitos indesejáveis se utilizados em doses elevadas durante um longo período de tempo. Reduzir a dose de esteroides também pode levar a um episódio de agudização de ACG. Associar Tyenne ao tratamento significa que os esteroides poderão ser utilizados por um período de tempo menor, ao mesmo tempo que continua a controlar a doença.

- **crianças e adolescentes, com 12 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) ativa**, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, além de febre e erupção cutânea.

Tyenne é utilizado para melhorar os sintomas da AIJs. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

- **crianças e adolescentes com 12 ou mais anos de idade, com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa**. Esta é uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações.

Tyenne é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp. Pode ser usado sozinho ou em associação com metotrexato.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tyenne

Não utilize Tyenne

- se tem, ou se a criança doente de quem cuida tem alergia ao tocilizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou se a criança doente de quem cuida, tem uma infeção ativa grave.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe um médico. Não utilize Tyenne.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tyenne.

- Se sentir **reações alérgicas**, tais como aperto no peito, sibilos (pieira), tontura grave ou sensação de desmaio, inchaço dos lábios, da língua, da face ou comichão na pele, urticária ou erupção na pele, durante ou após a injeção, **informe o seu médico imediatamente**.
- Se teve quaisquer sintomas de reações alérgicas após a administração de Tyenne, não tome a próxima dose até ter informado o seu médico E o seu médico lhe ter dito para tomar a próxima dose.
- Se tem uma **infeção** de qualquer tipo, de curta ou longa duração, ou se costuma ter infeções com frequência. **Informe o seu médico imediatamente** se não se sentir bem. Tyenne 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 Tyenne. Informe o seu médico imediatamente se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após a terapêutica.

- Se tiver tido **úlceras intestinais** ou **diverticulite** informe o seu médico. Os sintomas incluiriam dor abdominal e alterações inexplicáveis nos hábitos intestinais acompanhadas de febre.
- Se tiver **doença do fígado**, informe o seu médico. O seu médico poderá fazer-lhe um teste ao sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado antes de utilizar Tyenne.
- **Se qualquer doente tiver sido vacinado recentemente** ou planeia vacinar-se, informe o seu médico. Todos os doentes devem ter a vacinação em dia antes do início do tratamento com Tyenne. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com Tyenne.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber Tyenne.
- Se tiver **fatores de risco para doença cardíaca**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis de colesterol aumentados, informe o seu médico. Enquanto receber Tyenne estes fatores necessitam ser monitorizados.
- Se tem **problemas da função renal** moderados a graves, o seu médico irá monitorizá-lo(a).
- Se tem **dores de cabeça persistentes**.

O seu médico irá fazer uma análise ao seu sangue antes de receber Tyenne, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

Tyenne caneta pré-cheia não é recomendada para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade. Tyenne não deve ser administrado a crianças com AIJs (artrite idiopática juvenil sistémica) com peso inferior a 10 kg.

Se uma criança tiver história de **síndrome de ativação macrofágica** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber Tyenne.

Outros medicamentos e Tyenne

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. Tyenne 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, utilizadas para reduzir os níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, a amlodipina), utilizados para tratar a tensão arterial alta
- teofilina utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o seu sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade

Relativamente à vacinação, por favor verifique a secção advertências acima.

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de Tyenne com outros medicamentos biológicos para o tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Tyenne não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico.

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Interrompa a amamentação se lhe vai ser administrado Tyenne e informe o seu médico. Faça um intervalo de pelo menos 3 meses entre o seu último tratamento e o início da amamentação. Não se sabe se Tyenne passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas. Se tiver tonturas, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Tyenne contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,9 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Tyenne contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,18 mg de polissorbato 80 em cada seringa de 162 mg/0,9 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tem alguma alergia.

3. Como utilizar Tyenne

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O tratamento será prescrito e iniciado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e ACG.

Adultos com AR ou ACG

A dose recomendada para a AR (artrite reumatoide) e GCA (arterite de células gigantes) para adultos é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia) administrada uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJs (com 12 ou mais anos de idade)

A dose usual de Tyenne depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), de 2 em 2 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJp (com 12 ou mais anos de idade)

A dose usual de Tyenne depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), de 3 em 3 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), de 2 em 2 semanas.

Tyenne é administrado por injeção por baixo da pele (*via subcutânea*). No início, o seu médico ou enfermeiro poderão injetar Tyenne. No entanto, o seu médico pode decidir que pode injetar Tyenne a si mesmo. Neste caso, irá receber formação em como injetar Tyenne a si mesmo. No caso de doentes que não conseguem autoadministrar a injeção, como as crianças, os pais e os responsáveis irão receber treino sobre como administrar uma injeção de Tyenne.

Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre como administrar a injeção a si mesmo ou à criança doente de quem cuida. Irá encontrar mais informação em “Instruções para a administração” no final deste folheto.

Se utilizar mais Tyenne do que deveria

Não é provável que receba Tyenne a mais, uma vez que este é administrado numa caneta pré-cheia. No entanto, se estiver preocupado informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se um adulto com AR ou ACG ou um adolescente com AIJs falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar Tyenne exatamente como foi prescrito pelo seu médico. Controle a sua próxima dose.

- No caso de não receber a sua dose semanal até 7 dias, tome a sua dose no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose de 2 em 2 semanas até 7 dias, administre a dose logo que se lembre e tome a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose semanal ou de 2 em 2 semanas há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Tyenne, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se um adolescente com AIJp falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar Tyenne exatamente como foi prescrito pelo médico. Controle a próxima dose.

- No caso de uma dose não ser administrada até 7 dias, injete a dose logo que se lembre e administre a dose seguinte no próximo dia previsto.
- No caso de uma dose não ser administrada há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar Tyenne, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Tyenne

Não deve parar de utilizar Tyenne sem discutir primeiro o assunto com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Tyenne pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis podem ocorrer 3 meses ou mais após a sua última dose de Tyenne.

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 injeção:

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

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

Sinais de infeções graves:

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

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 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:

Estes 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
- reações no local da injeção

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- infecção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), bolhas
- infecções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infecção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão sanguínea elevada
- ulceração da boca, dor de estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análises ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina demonstrado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 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:

Estes 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:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp são geralmente semelhantes aos dos adultos. Alguns efeitos indesejáveis são observados com mais frequência em crianças e adolescentes: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sensação de enjoo (náusea), e baixa contagem de células brancas do sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tyenne

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta pré-cheia e na embalagem exterior (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As canetas pré-cheias podem ser conservadas por um período único de até 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C). As canetas pré-cheias devem ser protegidas da luz, e eliminadas se não forem utilizadas dentro do período de 14 dias à temperatura ambiente (até 30 °C) ou até à data de validade original, o que ocorrer primeiro.

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

A caneta não deve ser agitada. Após a remoção da tampa, a injeção tem de ser iniciada de imediato, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a caneta pré-cheia não for utilizada imediatamente após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente para objetos cortantes e utilizar uma nova caneta pré-cheia.

Se após pressionar o botão de ativação, a haste laranja do êmbolo não se mover, deve eliminar a caneta pré-cheia num recipiente para objetos cortantes. **Não** tente reutilizar a caneta pré-cheia. Não repita a injeção com outra caneta pré-cheia. Peça ajuda ao seu profissional de saúde.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tyenne

A substância ativa é o tocilizumab.

- Cada caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab em 0,9 ml.
- Os outros componentes são L-arginina, L-histidina, ácido L-láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 (E 433), ácido clorídrico (E 507) e/ou hidróxido de sódio (E 524) e água para preparações injetáveis. Relativamente ao sódio e ao polissorbato 80, ver acima secção 2 “Tyenne contém sódio” e “Tyenne contém polissorbato 80”.

Qual o aspeto de Tyenne e conteúdo da embalagem

Tyenne é uma solução injetável. A solução é límpida e incolor a amarelo pálido.

Tyenne é fornecido numa caneta pré-cheia de 0,9 ml contendo 162 mg de tocilizumab solução injetável.

Cada embalagem contém 1 ou 4 canetas pré-cheias com embalagens múltiplas contendo 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias. **É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

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

7. Instruções de utilização

Leia com atenção todas estas instruções antes de utilizar a sua Tyenne caneta pré-cheia.

Leia e siga as Instruções de Utilização que acompanham a sua Tyenne caneta pré-cheia antes de utilizar pela primeira vez e cada vez que receber uma nova prescrição. Poderá haver nova informação. Esta informação não substitui falar com o seu médico sobre a sua condição ou tratamento médico. Se tiver alguma questão sobre a utilização da sua caneta Tyenne pré-cheia, por favor contacte o seu médico.

Informação importante

- Leia o folheto informativo que vem com a sua caneta pré-cheia para obter informações importantes que precisa de saber antes de a utilizar.
- Antes de utilizar a caneta pré-cheia pela primeira vez, certifique-se de que o seu médico lhe mostra a forma correta de a utilizar.
- **Não tente** desmontar a caneta pré-cheia de Tyenne em nenhum momento.
- Injete sempre Tyenne da forma que o seu médico o ensinou.

Utilização da Tyenne caneta pré-cheia

- A caneta pré-cheia é para auto-injeção ou administração com a ajuda de um prestador de cuidados.
- A caneta pré-cheia é para utilização em casa.
- **Ao injetar Tyenne, as crianças podem autoinjetar-se se tanto o médico como o prestador de cuidados o acharem apropriado.**
- **Não** reutilize a caneta pré-cheia. A caneta pré-cheia é apenas para utilização em dose única (1 vez).
- **Não** partilhe a sua caneta pré-cheia com outra pessoa. Pode transmitir uma infeção a outra pessoa ou contrair infeção pela mesma.
- **Não** remova a tampa transparente da caneta pré-cheia até que esteja preparado para a injeção
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta mostrar quaisquer sinais de estar aberta ou danificada.

Conservar Tyenne canetas pré-cheias

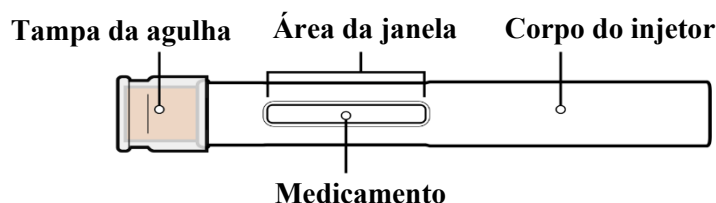
- Conserve Tyenne no frigorífico entre 2 °C a 8 °C.
- Conserve as canetas pré-cheias não usadas na embalagem de origem para proteger da luz.
- **Não** congele. Se Tyenne congelar, elimine-a num recipiente para objetos cortantes.
- Mantenha Tyenne fora da exposição ao calor ou à luz solar direta.
- Mantenha a caneta pré-cheia fora do alcance e da vista das crianças.
- Tyenne pode ser conservada à temperatura ambiente (até 30 °C), na embalagem exterior, até 14 dias.
- Deite fora (elimine) Tyenne num recipiente para objetos cortantes ou resistente a perfurações se tiver sido conservado fora do frigorífico mais de 14 dias. Uma vez armazenado à temperatura ambiente, não volte a colocar no frigorífico.

Viajar com Tyenne caneta pré-cheia

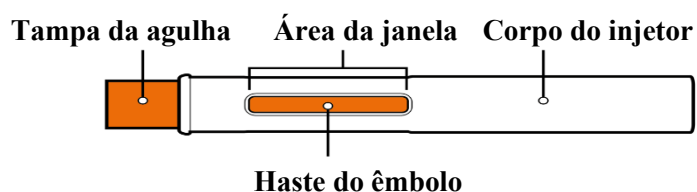
- Quando viajar de avião, informe-se sempre junto da sua companhia aérea e do seu médico sobre a possibilidade de levar consigo medicamentos injetáveis. Transporte sempre Tyenne na sua bagagem de mão, porque a bagagem de porão pode ser muito fria e Tyenne pode congelar.

Familiarize-se com a sua Tyenne caneta pré-cheia

Antes da Utilização



Após a utilização

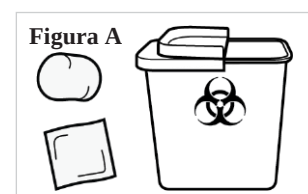


PASSO 1: Preparação da sua injeção

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

1.2 Também irá necessitar (não incluído) (ver **Figura A**):

- uma bola de algodão ou gaze
- uma compressa embebida em álcool
- e um recipiente para objetos cortantes (ver Passo 8, "Eliminar a sua caneta pré-cheia")

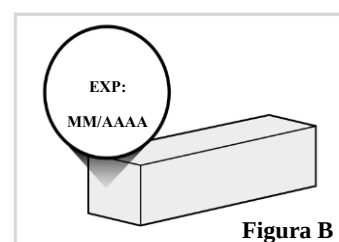


1.3 Retire a caixa contendo a caneta pré-cheia do frigorífico.

Não mantenha a sua caneta pré-cheia fora do frigorífico durante mais de 14 dias sem utilização.

1.4 Verifique o prazo de validade na caixa para garantir que o prazo não expirou (ver **Figura B**).

Não utilize a caneta pré-cheia se o prazo de validade tiver expirado.



1.5 Se estiver a abrir a caixa pela primeira vez, verifique se há sinais de danos.

Não utilize a caneta pré-cheia se a caixa parecer **danificada** ou tiver sido **aberta**.

1.6 Abra a caixa e retire uma caneta pré-cheia de utilização única.

Não segure a caneta pré-cheia pela tampa.

1.7 Volte a colocar no frigorífico a caixa contendo as restantes canetas pré-cheias.

1.8 Deixe a caneta pré-cheia sobre a superfície preparada durante 45 minutos antes da utilização para permitir que o medicamento na caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente (ver **Figura C**).

Nota: Se não o fizer a sua injeção pode ser desconfortável e pode demorar mais tempo a injetar.

Não aqueça de qualquer outra forma, como num micro-ondas, em água quente, ou à luz solar direta.

Não retire a tampa transparente da caneta pré-cheia até estar pronto a injetar para evitar ferimentos.

Mantenha Tyenne fora do alcance das crianças.

PASSO 2: Verificar a caneta pré-cheia

2.1 Verifique a sua caneta pré-cheia para garantir que não está partida ou danificada (ver **Figura D**)

Não utilize se a caneta pré-cheia mostrar sinais de estar danificada ou se tiver caído ao chão.

2.2 Verifique o rótulo da caneta pré-cheia para garantir que

- O nome na caneta pré-cheia é **Tyenne**
- O prazo de validade (EXP) na caneta pré-cheia não expirou (ver **Figura E**).

Não utilize a caneta pré-cheia se o nome no rótulo não for Tyenne ou se o prazo de validade no rótulo tiver expirado.

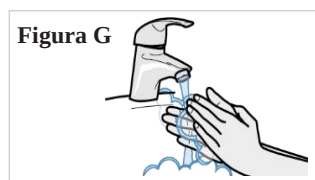
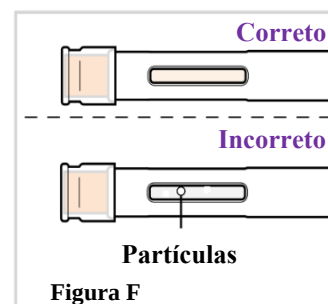
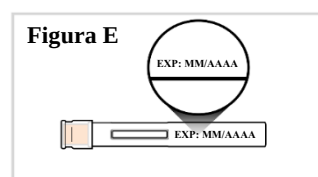
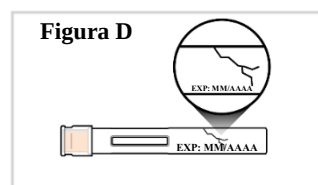
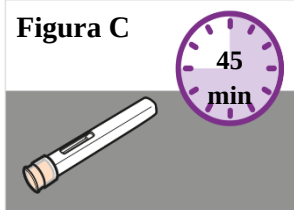
2.3 Olhe para a Área da janela e examine o líquido. Deverá ser **límpido e incolor a amarelo pálido** e não deve conter flocos ou partículas (ver **Figura F**).

Nota: As bolhas de ar no medicamento são normais.

Não injetar se o líquido estiver turvo, descolorado, ou contiver flocos ou partículas, porque pode não ser seguro de utilizar.

PASSO 3: Lavar as suas mãos

3.1 Lave bem as suas mãos com água e sabão, e seque-as com uma toalha limpa (ver **Figura G**)



PASSO 4. Escolher o local de Injeção

4.1 Se estiver a dar a si próprio a injeção, pode utilizar:

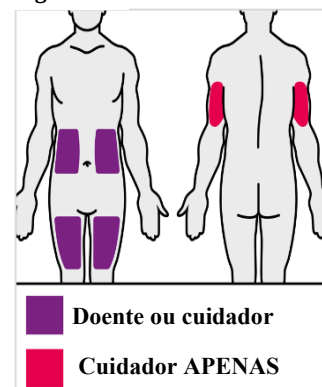
- A parte da frente da sua coxa
- O abdómen, exceto na área de 5 cm diretamente à volta do umbigo.
- Se um cuidador estiver a dar a injeção, pode utilizar a parte de trás do braço (ver **Figura H**).

Nota: Escolha um local diferente para cada injeção para reduzir a vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Não injete na pele que esteja inflamada (dorida), ferida, vermelha, dura, escamosa, ou que tenha lesões, sinais, cicatrizes, ou estrias ou tatuagens.

Não utilize a caneta pré-cheia através da roupa.

Figura H



PASSO 5: Limpar o local de Injeção

5.1 Limpe a área do local escolhido para a injeção usando a compressa embebida em álcool (ver **Figura I**). Deixe a pele secar.

Não sopre ou toque no local de injeção após a limpeza.

Figura I



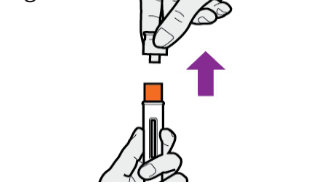
PASSO 6: Administrar a sua injeção

6.1 Quando estiver pronto para injetar, segure a caneta pré-cheia numa das mãos com a tampa transparente no topo, apontando diretamente para cima.

Usando a outra mão, puxe firmemente a tampa transparente sem torcer (ver **Figura J**).

Nota: Utilize a caneta pré-cheia **imediatamente após** a remoção da tampa para evitar contaminação.

Figura J



Não tente voltar a colocar a tampa na agulha em algum momento, mesmo no fim da injeção.

Não toque na tampa da agulha (a parte laranja localizada na ponta da caneta pré-cheia) pois pode levar a uma picada de agulha acidental.

6.2 Remova a tampa transparente da agulha.

6.3 Rode a caneta pré-cheia de modo que a tampa laranja da agulha aponte para baixo.

6.4 Posicione a sua mão sobre a caneta pré-cheia para que consiga ver a área da janela.

6.5 Coloque a caneta pré-cheia contra a sua pele num ângulo de 90 graus (reto) (ver **Figura K**).

Nota: Para garantir que se injeta debaixo da pele (no tecido adiposo), **não segure** a caneta pré-cheia num ângulo diferente.

Figura K



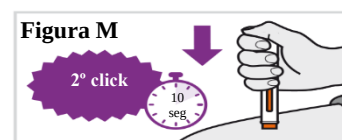
Nota: **Não** é necessário beliscar a pele.

Para se certificar de que injeta a dose completa, leia todos os passos de 6.6 a 6.9 antes de começar:

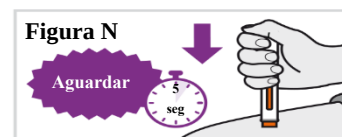
6.6 Num único movimento, empurre a caneta pré-cheia firmemente contra a sua pele até ouvir um **primeiro “click”**. A haste de êmbolo laranja mover-se-á através da área da janela durante a injeção (isto significa que a injeção já começou) (ver **Figura L**).



6.7 ESPERE e mantenha a caneta pré-cheia no local até ouvir **um segundo “click”**. Isto pode demorar até 10 segundos. Continue a PRESSIONAR (ver **Figura M**).

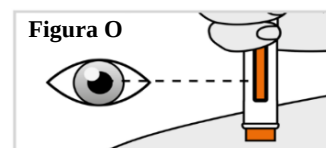


6.8 Espere e conte lentamente até 5 depois de ouvir o segundo “click”. Continue a pressionar a caneta pré-cheia para se certificar de que injeta uma dose completa (ver **Figura N**).



Não levante a caneta pré-cheia até ter a certeza de que passaram 5 segundos, e que a injeção está completa.

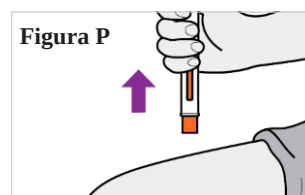
6.9 Enquanto mantém a caneta pré-cheia no local verifique a janela para se certificar de que a haste de êmbolo laranja apareceu completamente na área da janela, e parou de se mover (ver **Figura O**).



Nota: Se a haste de êmbolo cor-de-laranja não tiver descido até ao fim ou se achar que não recebeu uma injeção completa, contacte o seu médico. **Não** tente repetir a injeção com uma nova caneta pré-cheia.

PASSO 7: Remover e verificar a caneta pré-cheia

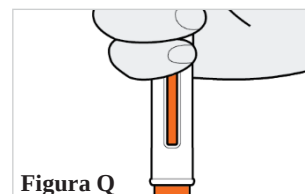
7.1 Quando a injeção estiver completa, levante a caneta pré-cheia diretamente da sua pele (ver **Figura P**).



Nota: A tampa da agulha desliza para baixo e cobre a agulha.

Não volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia.

7.2 Observe a janela para garantir que a haste de êmbolo cor-de-laranja se moveu completamente para baixo. (**Figura Q**).



Nota: Se a haste de êmbolo cor-de-laranja não se moveu completamente para baixo ou se acredita não ter recebido uma injeção completa, contacte o seu médico. **Não** tente repetir a injeção com uma nova caneta pré-cheia.

7.3 Se existir sangue no local da injeção, pressione gentilmente uma bola de algodão ou gaze sobre a pele até a hemorragia parar (**Figura R**).

Não esfregue o local de injeção.



PASSO 8: Eliminar a sua caneta pré-cheia

8.1 Coloque a sua caneta pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes imediatamente após a sua utilização (ver **Figura S**).

Não volte a colocar a tampa transparente na caneta pré-cheia.

Não deite fora (elimine) a sua caneta pré-cheia no lixo doméstico.

Não reutilize a caneta pré-cheia.

Se **não** tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico desde que:

- seja feito de plástico resistente;
- possa ser fechado com um encaixe justo, uma tampa resistente a punções; que impeça os objetos cortantes de saírem,
- fique na vertical e seja estável durante a utilização,
- resistente a fugas e,
- rotulado adequadamente para alertar dos resíduos perigosos dentro do recipiente



Quando o seu recipiente para objetos cortantes estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais para a correta eliminação do recipiente para objetos cortantes.

Não deite fora (elimine) o seu recipiente para objetos cortantes usado no lixo doméstico, a menos que as suas diretrizes locais o permitam.

Não recicle o seu recipiente para objetos cortantes.

Mantenha sempre o recipiente para objetos cortantes fora do alcance das crianças.

PASSO 9: Registrar a sua injeção

9.1 Registe a data e o local da sua injeção (ver **Figura T**)

Nota: Para ajudar a lembrá-lo quando e onde deve aplicar a sua próxima injeção

