

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoActemra 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de tocilizumab*.

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

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

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

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 80 mg contém 0,10 mmol (ou 2,21 mg) de sódio.

Cada frasco para injetáveis de 200 mg contém 0,20 mmol (ou 4,43 mg) de sódio.

Cada frasco para injetáveis de 400 mg contém 0,39 mmol (ou 8,85 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

RoActemra 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.

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

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

RoActemra 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 RoActemra.

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 RoActemra para 4 mg/kg ou interromper RoActemra 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 RoActemra até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN Para aumentos persistentes > 3 x LSN, descontinuar RoActemra |
| > 5 x LSN | Descontinuar RoActemra |

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

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

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

- Contagem das plaquetas baixa

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

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 RoActemra 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 RoActemra em doentes com COVID-19 que tenham qualquer uma das seguintes alterações laboratoriais:

| <u>Tipo de teste laboratorial</u> | <u>Valor laboratorial</u> | <u>Ação</u> |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| Enzimas hepáticas | $\geq 10 \times \text{LSN}$ | <u>Não se recomenda a administração de RoActemra</u> |
| 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. RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra 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 tocilizumab devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.

- Anomalias das enzimas hepáticas

| Valor Laboratorial | Ação |
|---------------------------|--|
| > 1 a 3 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de RoActemra até normalização de ALT/AST |
| > 3 a 5 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de RoActemra até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN |
| > 5 x LSN | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar o RoActemra 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 RoActemra Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar RoActemra |
| CAN < 0,5 | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar o RoActemra 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 RoActemra Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar RoActemra |
| < 50 | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar o RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra 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 tocilizumab devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.

- Anomalias das enzimas hepáticas

| Valor Laboratorial | Ação |
|---------------------------|--|
| > 1 a 3 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper a administração de RoActemra até normalização de ALT/AST |
| > 3 a 5 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de RoActemra até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN |
| > 5 x LSN | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar o RoActemra 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 RoActemra Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar RoActemra |
| CAN < 0,5 | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar o RoActemra 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 | <p>Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado</p> <p>Interromper a administração de RoActemra</p> <p>Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10³/μl, recomeçar RoActemra</p> |
| < 50 | <p>Descontinuar RoActemra</p> <p>A decisão de descontinuar o RoActemra na AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica de cada doente.</p> |

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 RoActemra. 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. RoActemra 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

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

Modo de administração

Após diluição, RoActemra 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 \geq 30 kg

RoActemra deve ser diluído para um volume final de 100 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), 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

RoActemra deve ser diluído para um volume final de 50 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), 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.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Doentes com AR, AIJp e AIJs

Infeções

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

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

Doença hepática ativa e compromisso hepático

O tratamento com RoActemra, 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 RoActemra (ver secção 4.8). Quando foram utilizados fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo MTX) em associação com RoActemra, estes aumentos observaram-se com maior frequência. Devem ser considerados outros testes de função hepática, incluindo a bilirrubina, quando clinicamente indicado.

Foram observadas com RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra em doentes com aumento de ALT ou AST $> 1,5 \times$ LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com AR, AIJp e AIJs com ALT ou AST basal $> 5 \times$ 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 RoActemra, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3-5 \times$ LSN, confirmadas por testes repetidos, o tratamento com RoActemra 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 RoActemra, não se recomenda o início do tratamento se os doentes tiverem uma contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) menor que $2 \times 10^9/l$. Deve ter-se precaução ao considerar o início de tratamento com RoActemra em doentes com uma baixa contagem de plaquetas (i.e. contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu l$). Não se recomenda a continuação do tratamento em doentes com AR, AIJs e AIJp que apresentem uma CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ ou uma contagem de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu l$.

A neutropenia grave pode estar associada a um risco aumentado de infeções graves, embora até à data não tenha existido, em ensaios clínicos com RoActemra, 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 RoActemra. Os doentes devem ser tratados de acordo com recomendações clínicas locais para gestão da dislipidemia.

Compromisso neurológico

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

Neoplasia maligna

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

Imunização

A vacinação com agentes vivos ou vivos atenuados não pode ser feita em simultâneo com o tratamento com RoActemra, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo aleatorizado em regime aberto, os doentes adultos com AR tratados com RoActemra 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 RoActemra. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapêutica com RoActemra deve estar de acordo com as atuais recomendações de vacinação relativas a agentes imunossuppressores.

Risco cardiovascular

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

Associação com antagonistas do TNF

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

Sódio

Este medicamento contém 1,17 mmol (ou 26,55 mg) de sódio por dose máxima de 1200 mg. Este facto deve ser levado em consideração em doentes sob dieta controlada em sódio. Doses deste medicamento menores que 1025 mg contêm menos de 1 mmol de sódio (23 mg), isto é, são essencialmente “isentas de sódio”.

Doentes com COVID-19

A eficácia de RoActemra não foi estabelecida no tratamento de doentes com COVID-19 que não tenham valores aumentados de proteína C reativa, ver secção 5.1.

RoActemra 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, RoActemra não deve ser administrado se os doentes tiverem outra infeção ativa grave concomitante. Os médicos devem ser cautelosos ao considerar a utilização de RoActemra 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 RoActemra não é recomendada em doentes com COVID-19 com aumentos da ALT ou AST acima de 10 x LSN. Nos doentes com COVID-19, deve monitorizar-se a ALT/AST de acordo com as práticas clínicas habituais atuais.

Anomalias hematológicas

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

População pediátrica

Doentes com AIJs

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

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.

RoActemra 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 RoActemra deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com RoActemra 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

RoActemra tem influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4,8, tonturas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

As RAMs de ensaios clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com RoActemra com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais estão listadas na Tabela 1 e na Tabela 2 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) 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 | | | 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 fármacos, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Erupção cutânea, Prurido, Urticária | | Síndrome de Stevens-Johnson ³ |
| Doenças renais e urinárias | | | Nefrolitíase | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | Edema periférico, Reações de hipersensibilidade | | |
| Exames complementares de diagnóstico | | Elevação das transaminases hepáticas, Aumento de peso, Bilirrubina total aumentada* | | |

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

¹ Ver secção 4.3

² Ver secção 4.4

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

Infeções

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

infecção por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, celulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticulite, sépsis e artrite bacteriana. Foram notificados casos de infecções oportunistas.

Doença Pulmonar Intersticial

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

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

Perfuração Gastrointestinal

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

Reações associadas à perfusão

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

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

Imunogenicidade

Um total de 2.876 doentes foi testado quanto à presença de anticorpos anti-tocilizumab em ensaios clínicos de 6 meses controlados. Dos 46 doentes (1,6%) que desenvolveram anticorpos anti-tocilizumab, 6 tiveram uma reação de hipersensibilidade medicamente significativa associada que conduziu em 5 doentes à descontinuação permanente do tratamento. Trinta doentes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição da contagem de plaquetas para valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ em 1,7% dos doentes tratados com tocilizumab 8 mg/kg mais DMARDs,

comparativamente a < 1% no grupo placebo mais DMARDs. Estes decréscimos ocorreram sem acontecimentos hemorrágicos associados.

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

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

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

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

Parâmetros lipídicos

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

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

Neoplasia maligna

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

Reações na pele

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

Doentes com COVID-19

A avaliação de segurança de RoActemra na COVID-19 baseou-se em 3 ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (estudos ML42528, WA42380 e WA42511). Um total de 974 doentes foram expostos a RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra em doentes com COVID-19²

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

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

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

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Infeções

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

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

Alterações laboratoriais

A incidência de alterações laboratoriais foi geralmente semelhante nos doentes com COVID-19 que receberam uma ou duas doses de RoActemra IV e naqueles que receberam placebo nos ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, com pequenas exceções. As diminuições nas plaquetas e nos neutrófilos e as elevações da ALT e da AST foram mais frequentes em doentes a receber RoActemra 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 sumarizado abaixo. Em geral, o tipo de RAMs em doentes com AIJp e AIJs foi semelhante ao observado nos doentes com AR, ver secção 4.8.

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

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

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA | Termos Preferidos (TP) | Frequência | | |
|--|---|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
| | | Muito frequente | Frequente | Pouco frequente |
| 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 hepáticas | | AIJp | |
| | Diminuição na contagem de neutrófilos | AIJs | AIJp | |
| | Diminuição na contagem de plaquetas | | AIJs | AIJp |
| | Aumento do colesterol | | AIJs | AIJp |

1. Os acontecimentos de reações associadas à perfusão em doentes com AIJp incluíram, mas não se limitaram a, cefaleia, náuseas e hipotensão

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

Doentes com AIJp

O perfil de segurança de RoActemra 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.

Imunogenicidade

Um doente do grupo 10 mg/kg < 30 kg desenvolveu anticorpos anti-tocilizumab positivos, sem desenvolver uma reação de hipersensibilidade e saiu do estudo.

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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra intravenoso foi de 344,7 por 100 doentes-ano e de 287,0 por 100 doentes-ano no grupo placebo. No estudo de extensão aberto (Parte II), a taxa global de infeções permaneceu semelhante, a 306,6 por 100 doentes-ano.

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

Reações associadas à perfusão

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

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

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

Imunogenicidade

Inicialmente, todos os 112 doentes foram testados quanto à presença de anticorpos anti-tocilizumab. Dois doentes desenvolveram anticorpos anti-tocilizumab positivos, com um destes doentes manifestando uma reação de hipersensibilidade conduzindo à sua saída do ensaio. A incidência da formação de anticorpos anti-tocilizumab poderá estar subestimada devido à interferência de tocilizumab no teste e à maior concentração de fármaco observada nas crianças comparativamente aos adultos.

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

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

Imunoglobulina G

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

Parâmetros lipídicos

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

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

Doentes com SLC

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

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 ao Infarmed, I.P..

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

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

População pediátrica

Não foi observado nenhum caso de sobredosagem na população pediátrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Doentes com AR

Eficácia clínica e segurança

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

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

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

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1.196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo, de quatro em quatro semanas, como terapêutica em ocultação, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana). Após a semana 52, todos os doentes podiam receber tratamento com tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto.

Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam tocilizumab 8 mg/kg em regime aberto ao ano 2. O objetivo primário à semana 24 foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR 20. À semana 52 e à semana 104 os objetivos co-primários foram a prevenção da lesão estrutural e a melhoria da função física.

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

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

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

Resposta clínica

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

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

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

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

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

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

| Semana | Estudo I AMBITION | | Estudo II LITHE | | Estudo III OPTION | | Estudo IV TOWARD | | Estudo V RADIATE | |
|---------------|----------------------|------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|------------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| | 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 RoActemra, comparativamente a doentes tratados com DMARDs. Durante o período em regime aberto do Estudo II, a melhoria da função física foi mantida durante até 2 anos. À Semana 52, a variação média no HAQ-DI foi -0,58 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX comparativamente a -0,39 no grupo placebo mais MTX. A variação média no HAQ-DI foi mantida à Semana 104 no grupo tocilizumab 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab em monoterapia

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

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

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

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

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

| | | | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290 | TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292 | TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288 | Placebo + MTX N = 287 |
|---|---|------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Objetivo Primário | | | | | | |
| Remissão DAS 28 | | | | | | |
| | Semana 24 | n (%) | 130 (44,8)*** | 113 (38,7)*** | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| Objetivos Secundários Principais | | | | | | |
| Remissão DAS 28 | | | | | | |
| | Semana 52 | n (%) | 142 (49,0)*** | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| ACR | | | | | | |
| | Semana 24 | ACR20, n (%) | 216 (74,5)* | 205 (70,2) | 212 (73,6) | 187 (65,2) |
| | | ACR50, n (%) | 165 (56,9)** | 139 (47,6) | 138 (47,9) | 124 (43,2) |
| | | ACR70, n (%) | 112 (38,6)** | 88 (30,1) | 100 (34,7) | 73 (25,4) |
| | Semana 52 | ACR20, n (%) | 195 (67,2)* | 184 (63,0) | 181 (62,8) | 164 (57,1) |
| | | ACR50, n (%) | 162 (55,9)** | 144 (49,3) | 151 (52,4) | 117 (40,8) |
| | | ACR70, n (%) | 125 (43,1)** | 105 (36,0) | 107 (37,2) | 83 (28,9) |
| HAQ-DI (variação média ajustada desde a linha de base) | | | | | | |
| | Semana 52 | | -0,81* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| Objetivos Radiográficos (variação média desde a linha de base) | | | | | | |
| | Semana 52 | | 0,08*** | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
| | mTSS | | | | | |
| | | 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)

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

Doentes com AIJs

Eficácia clínica

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

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

Resposta clínica

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

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

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

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

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

Efeitos sistémicos

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

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

Diminuição gradual dos corticosteroides

Foi permitida redução de dose dos corticosteroides em doentes que atingiram uma resposta AIJ ACR70. Dezassete (24%) dos doentes tratados com tocilizumab *versus* 1 (3%) dos doentes placebo conseguiram reduzir a dose de corticosteroide em pelo menos 20% sem desenvolver um agravamento subsequente do AIJ ACR 30 ou ocorrência de sintomas 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 ≥ 30 kg elegíveis receberam tocilizumab IV 8 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 doses. Os doentes < 30 kg foram aleatorizados 1:1 para receber tocilizumab IV 8 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 doses. Os doentes que completaram a Parte I do estudo e atingiram, pelo menos, uma resposta AIJ ACR 30 à semana 16 comparativamente à linha de base eram elegíveis para entrar no período cego de *withdrawal* do estudo (Parte II). Na Parte II, os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber tocilizumab (mesma dose recebida na Parte I) ou placebo e estratificados por utilização concomitante de MTX e corticosteroides. Cada doente permaneceu na Parte II do estudo até à semana 40 ou até o doente satisfazer os critérios de reativação da doença (AIJ ACR 30 *flare*) (relativamente à semana 16) e qualificar-se para terapêutica de resgate com tocilizumab (mesma dose recebida na Parte I).

Resposta clínica

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

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

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

Tabela9. 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 RoActemra no tratamento de SLC foi avaliada numa análise retrospectiva de dados de ensaios clínicos de terapias de células T modificadas com CAR (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) para doenças hematológicas malignas. Os doentes avaliáveis foram tratados com 8 mg/kg (12 mg/kg em doentes com < 30 kg) de tocilizumab, com ou sem elevadas doses adicionais de corticosteroides, para SLC grave ou potencialmente fatal; apenas o primeiro episódio de SLC foi incluído na análise. A população para avaliação de eficácia na coorte de tisagenlecleucel incluiu 28 homens e 23 mulheres (51 doentes no total) com a mediana de idades de 17 anos (variou entre 3-68 anos). A mediana de tempo desde o início da SLC até à primeira dose de tocilizumab foi 3 dias (variou de 0-18 dias). A resolução da SLC foi definida como a ausência de febre e ausência de terapêuticas vasopressoras por no mínimo 24 horas. Os doentes eram considerados respondedores se a SLC resolvesse em 14 dias após a primeira dose de tocilizumab, se não mais de 2 doses de RoActemra fossem necessárias, e não fossem usados outros fármacos no tratamento além de RoActemra 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 RoActemra em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do 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 RoActemra 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 = 38000 ± 13000 h \cdot μ g/ml, concentração mínima ($C_{\min.}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml e concentração máxima ($C_{\max.}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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 ≥ 100 kg, a média previsível (\pm DP) da AUC em estado estacionário, $C_{\min.}$ e $C_{\max.}$ de tocilizumab foram, respetivamente, 50000 ± 16800 μ g \cdot 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 (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) hora \cdot μ g/ml, concentração no dia 28 ($C_{\text{dia}28}$) = 0,934 (1,93) μ g/ml e concentração máxima ($C_{\max.}$) = 154 (34,9) μ g/ml. A AUC_{0-28} , a $C_{\text{dia}28}$ e a $C_{\max.}$ foram também estimadas após duas doses de 8 mg/kg de tocilizumab administradas com um intervalo de 8 horas (média previsível \pm DP): 42240 (11520) hora \cdot 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, $ot_{1/2}$ de tocilizumab foi dependente da concentração. No estado estacionário, após uma dose de 8 mg/kg de 4 em 4 semanas, o $t_{1/2}$ efetivo reduziu num intervalo de doses de 18 dias para 6 dias, com concentrações decrescentes.

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

Linearidade

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

Populações especiais

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

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

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

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

Doentes com AIJs:

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

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

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

* τ = 2 semanas para regimes IV

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

Doentes com AIJp:

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

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

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

* τ = 4 semanas para regimes IV

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Polissorbato 80
Fosfato dissódico dodeca-hidratado
Fosfato monossódico di-hidratado
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: 30 meses.

Produto diluído: Após diluição, a solução preparada para perfusão é física e quimicamente estável em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Pode ser conservada durante 24 horas a 30 °C e até 2 semanas num frigorífico entre 2°C e 8°C.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição antes da administração

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Apenas as soluções límpidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar RoActemra.

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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (**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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (**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%), igual ao volume de concentrado de

RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (**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 RoActemra 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

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

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 25 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

15 de setembro de 2022

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoActemra 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.

Solução incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

RoActemra, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com MTX.

RoActemra pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o uso continuado de MTX é inadequado.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

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 RoActemra para a formulação subcutânea em dose fixa de RoActemra. 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. RoActemra pode ser utilizado isoladamente após interrupção dos glucocorticoides. RoActemra em monoterapia não deve ser utilizado para o tratamento de episódios de agudização graves (ver secção 4.4).

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

AR e ACG

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

| Valor Laboratorial | Ação |
|---|--|
| > 1 a 3 x o Limite Superior do Normal (LSN) | Modificar a dose de DMARDs (AR) ou de agentes imunomoduladores (ACG) concomitante, se apropriado. Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, reduzir a frequência de administração de RoActemra para uma injeção a cada duas semanas ou interromper RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra. |
| > 5 x LSN | Descontinuar RoActemra. |

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

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

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

- Contagem das plaquetas baixa

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

AR e ACG

Omissão de dose

Se o doente falhar uma injeção subcutânea semanal de RoActemra 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 RoActemra 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. RoActemra não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Nestes doentes a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso hepático:

RoActemra 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 RoActemra 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. RoActemra 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 RoActemra por via subcutânea.

Doentes com AIJp

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

| Valor Laboratorial | Ação |
|---------------------------|---|
| > 1 a 3 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper RoActemra até normalização de ALT/AST |
| > 3 x LSN a 5x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de RoActemra até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN |
| > 5x LSN | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar RoActemra 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 RoActemra Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar RoActemra. |
| CAN < 0,5 | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar RoActemra 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 | <p>Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado</p> <p>Interromper a administração de RoActemra</p> <p>Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10³/μl, recomeçar RoActemra.</p> |
| < 50 | <p>Descontinuar RoActemra.</p> <p>A decisão de descontinuar o RoActemra na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.</p> |

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

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

Os dados disponíveis com a formulação IV sugerem que se observa uma melhoria clínica no prazo de 12 semanas após o início do tratamento com RoActemra. 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra por mais de 7 dias após o dia previsto dessa dose ou se não tiver a certeza de quando deve administrar RoActemra, deve contactar o médico ou o farmacêutico.

Modo de administração

RoActemra é para utilização subcutânea.

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

A seringa pré-cheia não deve ser agitada.

Instruções completas para a administração de RoActemra 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 RoActemra não se destina a administração intravenosa.

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

Rastreabilidade

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

Infeções

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

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

Tuberculose

Tal como recomendado para outras terapêuticas biológicas, todos os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infeção de tuberculose (TB) latente antes do início da terapêutica com RoActemra. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica anti-micobacteriana padrão antes de iniciar RoActemra. 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 RoActemra.

Reativação viral

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

Complicações de diverticulite

Foram notificados pouco frequentemente casos de perfuração diverticular, como complicações de diverticulite, em doentes tratados com RoActemra (ver secção 4.8). RoActemra 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 RoActemra (ver secção 4.8). Tais reações podem ser mais graves e potencialmente fatais em doentes que sofreram reações de hipersensibilidade durante tratamentos anteriores com RoActemra, mesmo tendo recebido pré-medicação com esteroides e anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade, a administração de RoActemra deve ser interrompida imediatamente, terapêutica apropriada deve ser iniciada e tocilizumab deve ser permanentemente descontinuado.

Doença hepática ativa e compromisso hepático

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

Hepatotoxicidade

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

Foram observadas com RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra em doentes com aumento de ALT ou AST $> 1,5 \times$ LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com ALT ou AST basal $> 5 \times$ LSN.

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

Anomalias hematológicas

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

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

A neutropenia grave pode estar associada a um risco aumentado de infeções graves, embora até à data não tenha existido, em ensaios clínicos com RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra. Os doentes devem ser tratados de acordo com recomendações clínicas locais para gestão da dislipidemia.

Compromisso neurológico

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

Neoplasia maligna

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

Imunização

A vacinação com agentes vivos ou vivos atenuados não pode ser feita em simultâneo com o tratamento com RoActemra, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo aleatorizado em regime aberto, os doentes adultos com AR tratados com RoActemra 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 RoActemra. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapêutica com RoActemra deve estar de acordo com as atuais recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Risco cardiovascular

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

Associação com antagonistas do TNF

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

ACG

RoActemra 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. RoActemra não foi estudado em ensaios 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 RoActemra 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 RoActemra em doentes com AR. Nos doentes com ACG, a dose cumulativa de corticosteroides não teve efeito sobre a exposição a RoActemra.

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 RoActemra.

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 RoActemra 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 RoActemra 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.

RoActemra 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 RoActemra no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapêutica com RoActemra deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com RoActemra para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 ensaios clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com RoActemra com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais são listadas na Tabela 1 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

| 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 | |

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

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

¹ Ver secção 4.3

² Ver secção 4.4

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

Utilização subcutânea

AR

A segurança de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido de RoActemra 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 RoActemra subcutâneo e de placebo subcutâneo (grupo intravenoso), respetivamente. A gravidade destas reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foi de ligeira a moderada. A maioria foi resolvida sem qualquer tratamento e nenhuma necessitou da descontinuação do fármaco.

Imunogenicidade

No SC-I, um total de 625 doentes tratados com RoActemra 162 mg semanal foi testado quanto à presença de anticorpos anti-RoActemra no período controlado de 6 meses. Cinco doentes (0,8%) desenvolveram anticorpos anti-RoActemra positivos; destes, todos desenvolveram anticorpos anti-RoActemra neutralizantes. Um doente testou positivo para o isotipo IgE (0,2%).

No SC-II, um total de 434 doentes tratados com RoActemra 162 mg a cada duas semanas foi testado quanto à presença de anticorpos anti-RoActemra no período controlado de 6 meses. Sete doentes (1,6%) desenvolveram anticorpos anti-RoActemra positivos; destes, seis (1,4%) desenvolveram anticorpos anti-RoActemra neutralizantes. Quatro doentes testaram positivo para o isotipo IgE (0,9%).

Não se observou correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Parâmetros lipídicos

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

AIJs (SC)

O perfil de segurança de RoActemra 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 RoActemra SC foi comparável à dos doentes com AIJs tratados com RoActemra IV.

Reações no local de injeção (RLIs)

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

Imunogenicidade

No estudo SC (WA28118), 46 dos 51 (90,2%) doentes testados quanto à presença de anticorpos anti-tocilizumab na linha de base tinham pelo menos um resultado do ensaio de seleção face ao valor basal. Nenhum doente desenvolveu anticorpos anti-tocilizumab positivos face ao valor basal.

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

AIJp (SC)

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

Infeções

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

Reações no local da injeção

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

Imunogenicidade

No estudo SC, 5,8% (3/52) dos doentes desenvolveram anticorpos anti-tocilizumab neutralizantes positivos sem que tivessem uma reacção de hipersensibilidade grave ou clinicamente significativa. Destes 3 doentes, 1 saiu posteriormente do estudo. Não se observou correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

ACG (SC)

A segurança de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra foi consistente com o perfil de segurança conhecido de RoActemra (ver Tabela 1).

Infeções

A taxa de infeções/infeções graves no grupo que fez a dose semanal de RoActemra (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 RoActemra 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.

Imunogenicidade

No grupo que fez a dose semanal de RoActemra subcutâneo, um doente (1,1%, 1/95) desenvolveu anticorpos anti-RoActemra neutralizantes positivos, embora não do isotipo IgE. Este doente não desenvolveu nenhuma reação de hipersensibilidade ou reação no local de injeção.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

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

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de RoActemra controlado a 12 meses, ocorreu aumento de ALT $\geq 3 \times$ LSN em 3% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de RoActemra 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 RoActemra subcutâneo comparativamente a nenhum doente nos grupos placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de RoActemra 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 RoActemra subcutâneo.

Utilização intravenosa

AR

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

A população *all control* inclui todos os doentes das fases em dupla ocultação de cada estudo principal, desde a aleatorização até à primeira alteração do regime de tratamento ou até se atingirem dois anos. O período de controlo em 4 dos estudos foi de 6 meses e, em 1 estudo, foi de até 2 anos. Nos estudos controlados em dupla ocultação, 774 doentes receberam RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra foi de 108 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano.

Nos estudos clínicos de 6 meses controlados, a taxa de infeções graves com RoActemra 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 RoActemra e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

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

Doença pulmonar intersticial

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

Perfuração gastrointestinal

Durante os 6 meses de ensaios clínicos controlados, a taxa global de perfuração gastrointestinal com terapêutica com RoActemra 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 RoActemra foram primariamente notificados como complicações de diverticulite, incluindo peritonite purulenta generalizada, perfuração gastrointestinal inferior, fistula e abscesso.

Reações associadas à perfusão

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

A taxa de reações anafiláticas (ocorrendo num total de 6/3778 doentes, 0,2%) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, comparativamente à dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a RoActemra e requerendo descontinuação do tratamento foram notificadas num total de 13 dos 3778 doentes (0,3%) tratados com RoActemra 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 RoActemra intravenoso após a autorização de introdução no mercado (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

Um total de 2.876 doentes foi testado quanto à presença de anticorpos anti-RoActemra em ensaios clínicos de 6 meses controlados. Dos 46 doentes (1,6%) que desenvolveram anticorpos anti-RoActemra, 6 tiveram uma reação de hipersensibilidade medicamente significativa associada, que conduziu em 5 doentes à descontinuação permanente do tratamento. Trinta doentes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 3,4% dos doentes tratados com RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg mais DMARDs foram notificados decréscimos para valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$. Foram notificadas infeções com neutropenia.

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

Plaquetas

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

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

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

A adição de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo, MTX) à monoterapia com RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg + DMARD. Um total de 5,8% dos doentes apresentou um aumento da bilirrubina indireta > 1 a 2 x o LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x o LSN.

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

Parâmetros lipídicos

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

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

Neoplasias malignas

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

Reações na pele

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

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 ao Infarmed I.P..

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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 RoActemra 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 RoActemra foi associado à diminuição na contagem de plaquetas dentro do intervalo normal. Com RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra (ver secção 4.8).

Utilização subcutânea

AR

Eficácia clínica

A eficácia de RoActemra 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 RoActemra 162 mg por via subcutânea semanalmente ou RoActemra 8 mg/kg por via intravenosa de quatro em quatro semanas em associação com DMARDs não biológicos. O objetivo primário no estudo foi a diferença na proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24. Os resultados do estudo SC-I estão descritos na Tabela 2.

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

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

TCZ = tocilizumab
a = População por Protocolo

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

Resposta radiográfica

A resposta radiográfica de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra subcutâneo (6,5 e 5,3) *versus* placebo (3,8 e 2,9).

AIJs (SC)

Eficácia clínica

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

Os doentes elegíveis receberam uma dose de RoActemra de acordo com o peso corporal. Doentes com peso corporal ≥ 30 kg (n = 26) receberam uma dose de 162 mg de RoActemra semanalmente e doentes com peso corporal inferior a 30 kg (n = 25) receberam uma dose de 162 mg de RoActemra 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 RoActemra e 25 (49%) tinham recebido RoActemra IV e transitaram para RoActemra SC no início do estudo.

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

AIJp (SC)

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

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

Os regimes de RoActemra SC de 162 mg de 3 em 3 semanas para doentes com peso corporal inferior a 30 kg e de 162 mg de 2 em 2 semanas para doentes com peso corporal ≥ 30 kg proporcionam,

respetivamente, exposição farmacocinética e respostas farmacodinâmicas para suportar resultados de eficácia e segurança semelhantes aos atingidos com os regimes de RoActemra IV aprovados para a AIJp.

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

ACG (SC)

Eficácia clínica

O estudo WA28119 foi um estudo de superioridade, de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de RoActemra 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 RoActemra, avaliar a taxa de recidiva e a necessidade de tratamento com RoActemra para além das 52 semanas, e obter conhecimento sobre o potencial efeito de RoActemra como poupador de esteroides a longo prazo.

Foram comparados dois regimes de Roactmera 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 RoActemra e um dos grupos tratados com placebo seguiram um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, enquanto o outro grupo tratado com placebo seguiu um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica corrente.

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

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

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

Foi atingido o objetivo primário de eficácia, avaliado em função da proporção de doentes que à semana 52 atingiram uma remissão sustentada livre de esteroides com RoActemra 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 RoActemra relativamente a placebo em se atingir remissão mantida livre de esteroides à semana 52 com RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra subcutâneo de 2 em 2 semanas comparativamente a placebo associado a prednisona durante 26 semanas (quando comparados com um nível de significância de 0,01). Nos doentes que entraram no ensaio com episódios de agudização de ACG bem como naqueles com início de novo da doença, a dose semanal de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 | RoActemra 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100 | RoActemra 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 | RoActemra 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas n=100 | RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra semanalmente + 26 semanas, 1,81 [8,836] para RoActemra 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 RoActemra semanal + 26 semanas, 0,05 [0,215] para RoActemra 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 RoActemra 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, RoActemra em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, RoActemra foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, RoActemra 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 RoActemra em monoterapia. O grupo comparador era MTX semanal (doses tituladas de 7,5 mg a um máximo de 20 mg por semana, durante um período de oito semanas).

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1.196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam RoActemra 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 RoActemra ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

O Estudo IV avaliou 1.220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra (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 RoActemra 8 mg/kg mais DMARD foi significativamente superior à dos doentes tratados com RoActemra 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)

| Semana | Estudo I AMBITION | | Estudo II LITHE | | Estudo III OPTION | | Estudo IV TOWARD | | Estudo V RADIATE | |
|---------------|----------------------|------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------|----------------------------|-----------------|
| | 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 RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

À semana 24 observaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina com RoActemra, 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.

RoActemra versus adalimumab em monoterapia

O estudo VI (WA19924), um estudo de 24 semanas em dupla ocultação que comparou RoActemra 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 RoActemra receberam uma perfusão de RoActemra (8 mg/kg) intravenoso (IV) a cada 4 semanas (q4w) e uma injeção subcutânea (SC) de placebo a cada 2 semanas (q2w). Os doentes no braço de adalimumab receberam uma injeção SC de adalimumab (40 mg) q2w mais uma perfusão de placebo IV q4w.

Foi observado um efeito de tratamento superior e estatisticamente significativo a favor de RoActemra, 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 RoActemra e adalimumab. A proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi distribuída entre os grupos de tratamento (RoActemra 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Os tipos de reações adversas medicamentosas no braço de RoActemra foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de RoActemra 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 RoActemra (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 RoActemra comparativamente a adalimumab. Quatro (2,5%) doentes no braço de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra e não foram observadas reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de RoActemra 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 RoActemra leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de RoActemra não se alteram com o tempo. Devido à dependência da depuração total nas concentrações séricas de RoActemra, o tempo de semivida de RoActemra 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.

Utilização intravenosa

A farmacocinética de RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = 38000 ± 13000 h \cdot μ g/ml, concentração mínima ($C_{min.}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml e concentração máxima ($C_{max.}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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 RoActemra aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal ≥ 100 kg, a média previsível (\pm DP) da AUC em estado estacionário, $C_{min.}$ e $C_{max.}$ de RoActemra foram, respetivamente, 50000 ± 16800 μ g \cdot 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 RoActemra, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia, em doentes tratados com doses > 800 mg de RoActemra. Por conseguinte, não são recomendadas doses de RoActemra 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, RoActemra sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de RoActemra 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 RoActemra. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de RoActemra, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear.

O $t_{1/2}$ de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 3552 doentes com AR, tratados com 162 mg por via subcutânea por semana, 162 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas e 4 ou 8 mg/kg por via intravenosa de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas.

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

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

Absorção

Após a administração subcutânea nos doentes com AR, o $t_{\text{máx}}$ para as concentrações séricas de RoActemra 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 RoActemra em doentes com AIJs foi caracterizada por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 140 doentes que foram tratados com 8 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg), 162 mg SC semanalmente (doentes com peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC de 10 em 10 dias ou de 2 em 2 semanas (doentes com peso corporal inferior a 30 kg).

Estão disponíveis dados limitados relativos a exposições após administração subcutânea de RoActemra 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 RoActemra por via subcutânea (ver secção 4.2).

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

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

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

AIJp

Uso subcutâneo

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

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

| Parâmetros farmacocinéticos de RoActemra | 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 |
| $C_{média}$ ($\mu\text{g/ml}$) | 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 $C_{média}$ ou AUC_{τ} * | 2,04 | 1,46 |

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

Após a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de RoActemra em doentes com AIJp é superior a 10 dias para doentes < 30 kg (162 mg SC de 3 em 3 semanas) e superior a 7 dias para doentes ≥ 30 kg (162 mg SC de 2 em 2 semanas) durante um intervalo de administração no estado estacionário. Após a administração intravenosa, o tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração

total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 6,25 ml/h. A depuração não linear dependente da concentração tem um papel fundamental em concentrações baixas de tocilizumab. Quando a via de depuração não linear fica saturada, com concentrações mais elevadas de tocilizumab, a depuração é maioritariamente determinada pela depuração linear.

ACG

Utilização subcutânea

A farmacocinética de RoActemra 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 ± 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 |
| $C_{\text{máx}}$ (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| $C_{\text{mín}}$ (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1 ± 29,5 |
| $C_{\text{média}}$ (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Acumulação $C_{\text{máx}}$ | 2,18 | 8,88 |
| Acumulação $C_{\text{mín}}$ | 5,61 | 9,59 |
| Acumulação $C_{\text{média}}$ or AUC_{τ} * | 2,81 | 10,91 |

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

O perfil do estado estacionário após a dose semanal de RoActemra foi praticamente plano, com muito poucas flutuações entre os valores mínimos e máximos, enquanto que houve flutuações substanciais para a administração de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra.

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 RoActemra 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 RoActemra.

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 RoActemra.

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 RoActemra, 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 RoActemra. 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 RoActemra na fertilidade. Não se observaram efeitos nos órgãos do sistema endócrino ativo e reprodutivo num estudo de toxicidade crônica em macacos cinomolgos, e a capacidade reprodutiva não foi afetada em ratinhos com deficiência em IL-6. Com RoActemra, 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 sistêmica 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 controle imunológico da interface materna/fetal, não pode ser excluída uma relação desta ocorrência com RoActemra.

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 RoActemra em macacos cinomolgos não sugere uma diferença entre as vias de administração intravenosa e subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Monocloridrato de L-histidina monohidratada
L-arginina/Cloridrato de L-arginina
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

24 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,9 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha fixa. A seringa está fechada por uma proteção de agulha rígida (selo de elastómero com uma capa em polipropileno) e uma tampa em êmbolo (borracha butílica com um revestimento de fluororesina).

Embalagens de 4 seringas pré-cheias e conjunto de embalagens contendo 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações..

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

RoActemra é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única, encaixada num dispositivo de segurança de agulha. Após retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, a seringa pré-cheia deve poder atingir a temperatura ambiente (18 °C a 28 °C), esperando 25 a 30 minutos antes da injeção de RoActemra. A seringa não deve ser agitada. Após a remoção da tampa, a injeção tem de iniciar-se dentro de 5 minutos, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a seringa pré-cheia não for utilizada em 5 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova seringa pré-cheia.

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

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

Instruções completas para a administração de RoActemra 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

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

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 25 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

22 de abril de 2022

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (ACTPen).

Solução incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

RoActemra 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).

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar doentes pediátricos com idade < 12 anos, dado existir um risco potencial de injeção intramuscular devido à camada de tecido subcutânea ser mais fina.

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

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

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

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

Posologia

AR

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

Está disponível informação limitada no que diz respeito à passagem de doentes da formulação intravenosa de RoActemra para a formulação subcutânea em dose fixa de RoActemra. 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. RoActemra pode ser utilizado isoladamente após interrupção dos glucocorticoides. RoActemra em monoterapia não deve ser utilizado para o tratamento de episódios de agudização graves (ver secção 4.4).

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

AR e ACG

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

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

- Contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) baixa

Em doentes não tratados previamente com RoActemra, 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 | <p>Interromper a administração de RoActemra.</p> <p>Quando a CAN aumentar para $> 1 \times 10^9/l$, recomeçar a administração de RoActemra com uma injeção a cada duas semanas e aumentar para uma injeção semanal, como clinicamente apropriado.</p> |
| CAN < 0,5 | Descontinuar RoActemra. |

- Contagem das plaquetas baixa

| Valor Laboratorial (células x 10 ³ /μl) | Ação |
|---|---|
| 50 a 100 | Interromper a administração de RoActemra. Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10 ³ /μl, recomeçar a administração de RoActemra com uma injeção a cada duas semanas e aumentar para uma injeção semanal, como clinicamente apropriado. |
| < 50 | Descontinuar RoActemra. |

AR e ACG

Omissão de dose

Se o doente falhar uma injeção subcutânea semanal de RoActemra 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 RoActemra 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. RoActemra não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Nestes doentes a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso hepático:

RoActemra 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 RoActemra em crianças, desde o nascimento até menos de 1 ano de idade, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Uma alteração na dose deve basear-se apenas numa alteração consistente do peso corporal do doente ao longo do tempo. RoActemra 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 RoActemra por via subcutânea.

Doentes com AIJp

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

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

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

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

- Anomalias das enzimas hepáticas

| Valor Laboratorial | Ação |
|---------------------------|---|
| > 1 a 3 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Para aumentos persistentes dentro deste intervalo, interromper RoActemra até normalização de ALT/AST |
| > 3 x LSN a 5 x LSN | Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado Interromper a administração de RoActemra até < 3 x LSN e seguir as recomendações descritas acima para > 1 a 3 x LSN |
| > 5 x LSN | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar RoActemra 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 RoActemra Quando a CAN aumentar para > 1 x 10 ⁹ /l, recomeçar RoActemra. |
| CAN < 0,5 | Descontinuar RoActemra A decisão de descontinuar RoActemra 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 | <p>Modificar a dose de MTX concomitante, se apropriado</p> <p>Interromper a administração de RoActemra</p> <p>Quando a contagem das plaquetas for > 100 x 10³/μl recomeçar RoActemra.</p> |
| < 50 | <p>Descontinuar RoActemra.</p> <p>A decisão de descontinuar o RoActemra na AIJs ou AIJp devido a uma alteração laboratorial deve ser baseada numa avaliação médica do doente individual.</p> |

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

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

Os dados disponíveis com a formulação IV sugerem que se observa uma melhoria clínica no prazo de 12 semanas após o início do tratamento com RoActemra. 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra por mais de 7 dias após o dia previsto dessa dose ou se não tiver a certeza de quando deve administrar RoActemra, deve contactar o médico ou o farmacêutico.

Modo de administração

RoActemra é para utilização subcutânea.

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

A caneta pré-cheia não deve ser agitada.

Instruções completas para a administração de RoActemra 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 RoActemra não se destina a administração intravenosa.

Rastreabilidade

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

Infeções

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

Para a deteção atempada de infeções graves, recomenda-se vigilância dos doentes tratados com agentes imunossuppressores, tais como RoActemra, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem ser negligenciados devido à inibição da reação de fase aguda. Os efeitos de RoActemra na proteína C reativa (PCR), nos neutrófilos e nos sinais e sintomas de infeção devem ser considerados ao avaliar um doente quanto à presença de uma potencial infeção. Para assegurar uma rápida avaliação e tratamento apropriado, os doentes e os pais/responsáveis pelos doentes com AIJs e AIJp devem ser instruídos a contactar imediatamente o profissional de saúde quando surgirem quaisquer sintomas sugestivos de 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 RoActemra. Os doentes com TB latente devem ser tratados com terapêutica anti-micobacteriana padrão antes de iniciarem RoActemra. 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 RoActemra.

Reativação viral

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

Complicações de diverticulite

Foram notificados pouco frequentemente casos de perfuração diverticular, como complicações de diverticulite, em doentes tratados com RoActemra (ver secção 4.8). RoActemra 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 RoActemra (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-medicação com esteroides e anti-histamínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação grave de hipersensibilidade, a administração de RoActemra deve ser interrompida imediatamente, terapêutica apropriada deve ser iniciada e RoActemra deve ser permanentemente descontinuado.

Doença hepática ativa e compromisso hepático

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

Hepatotoxicidade

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

Foram observadas com RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra em doentes com aumento de ALT ou AST $> 1,5 \times$ LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com ALT ou AST basal $> 5 \times$ LSN.

Nos doentes com AR, 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 RoActemra, com base nos níveis das transaminases, ver secção 4.2. Para aumentos de ALT ou AST $> 3-5 \times$ LSN, o tratamento com RoActemra deve ser interrompido.

Anomalias hematológicas

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

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

A neutropenia grave pode estar associada a um risco aumentado de infeções graves, embora até à data não tenha existido, em ensaios clínicos com RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra. Os doentes devem ser tratados de acordo com recomendações clínicas locais para gestão da hiperlipidemia.

Compromisso neurológico

Os médicos devem estar alerta para sintomas potencialmente indicativos de aparecimento de novas alterações desmielinizantes centrais. O potencial para desmielinização central com RoActemra 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 RoActemra, pois a segurança clínica não foi estabelecida. Num estudo aberto aleatorizado, doentes adultos com AR tratados com RoActemra e MTX foram capazes de demonstrar uma resposta efetiva a ambas as vacinas pneumocócica polissacárida 23-valente e tétano, que foi comparável com com a resposta observada em doentes a receber apenas MTX. Recomenda-se que a vacinação seja atualizada de acordo com as atuais recomendações de vacinação em todos os doentes, particularmente nos doentes idosos, antes do início da terapêutica com RoActemra. O intervalo entre as vacinas vivas e o início da terapêutica com RoActemra deve estar de acordo com as atuais recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Risco cardiovascular

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

Associação com antagonistas do TNF

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

ACG

RoActemra 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. RoActemra não foi estudado em ensaios 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 RoActemra 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 RoActemra em doentes com AR. Nos doentes com ACG, a dose cumulativa de corticosteroides não teve efeito sobre a exposição a RoActemra.

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 RoActemra.

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 RoActemra normaliza a expressão destas enzimas.

Num estudo em doentes com AR, uma semana após uma dose única de RoActemra, 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra 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.

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

RoActemra 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 RoActemra em ensaios clínicos; a maioria destes doentes participou em estudos para a AR (n=4009), enquanto que a restante experiência provém de estudos para ACG (n=149), AIJp (n=240) e AIJs (n=112). O perfil de segurança de RoActemra 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 ensaios clínicos e/ou da experiência pós-comercialização com RoActemra com base em notificações espontâneas, casos da literatura e casos de programas de estudos não intervencionais são listadas na Tabela 1 e são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência correspondentes, para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

| 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} |

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

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

¹ Ver secção 4.3

² Ver secção 4.4

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

Utilização subcutânea

AR

A segurança de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido de RoActemra 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 RoActemra subcutâneo e de placebo subcutâneo (grupo intravenoso), respetivamente. A gravidade destas reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foi de ligeira a moderada. A maioria foi resolvida sem qualquer tratamento e nenhuma necessitou da descontinuação do fármaco.

Imunogenicidade

No SC-I, um total de 625 doentes tratados com RoActemra 162 mg semanal foi testado quanto à presença de anticorpos anti-RoActemra no período controlado de 6 meses. Cinco doentes (0,8%) desenvolveram anticorpos anti-RoActemra positivos; destes, todos desenvolveram anticorpos anti-RoActemra neutralizantes. Um doente testou positivo para o isotipo IgE (0,2%).

No SC-II, um total de 434 doentes tratados com RoActemra 162 mg a cada duas semanas foi testado quanto à presença de anticorpos anti-RoActemra no período controlado de 6 meses. Sete doentes (1,6%) desenvolveram anticorpos anti-RoActemra; destes, seis (1,4%) desenvolveram anticorpos anti-RoActemra neutralizantes. Quatro doentes testaram positivo para o isotipo IgE (0,9%).

Não se observou correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

Parâmetros lipídicos

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

Utilização subcutânea

AIJs

O perfil de segurança de RoActemra 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 RoActemra SC foi comparável à dos doentes com AIJs tratados com RoActemra IV.

Reações no local de injeção (RLIs)

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

Imunogenicidade

No estudo SC (WA28118), 46 dos 51 (90,2%) doentes testados quanto à presença de anticorpos anti-tocilizumab na linha de base tinham pelo menos um resultado do ensaio de seleção face ao valor basal. Nenhum doente desenvolveu anticorpos anti-tocilizumab positivos face ao valor basal.

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

Utilização subcutânea

AIJp

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

Infeções

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

Reações no local da injeção

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

Imunogenicidade

No estudo SC, 5,8% (3/52) dos doentes desenvolveram anticorpos anti-tocilizumab neutralizantes positivos sem que tivessem uma reacção de hipersensibilidade grave ou clinicamente significativa. Destes 3 doentes, 1 saiu posteriormente do estudo. Não se observou correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Alterações laboratoriais

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

Parâmetros lipídicos

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

Utilização subcutânea

ACG

A segurança de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra foi consistente com o perfil de segurança conhecido de RoActemra (ver Tabela 1).

Infeções

A taxa de infeções/infeções graves no grupo que fez a dose semanal de RoActemra (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 RoActemra 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.

Imunogenicidade

No grupo que fez a dose semanal de RoActemra subcutâneo, um doente (1,1%, 1/95) desenvolveu anticorpos anti-RoActemra neutralizantes positivos, embora não do isotipo IgE. Este doente não desenvolveu nenhuma reação de hipersensibilidade ou reação no local de injeção.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

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

Aumento das transaminases hepáticas

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de RoActemra controlado a 12 meses, ocorreu aumento de ALT $\geq 3 \times$ LSN em 3% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de RoActemra 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 x LSN em 1% dos doentes no grupo que fez a dose semanal de RoActemra subcutâneo comparativamente a nenhum doente nos grupos placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona.

Parâmetros lipídicos

Durante a monitorização laboratorial de rotina no ensaio clínico de RoActemra 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 RoActemra subcutâneo.

Utilização intravenosa

AR

A segurança de RoActemra 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 RoActemra 4 mg/kg em associação com MTX, 1870 doentes receberam RoActemra 8 mg/kg em associação com MTX ou outros DMARDs e 288 doentes receberam RoActemra 8 mg/kg em monoterapia.

A população com exposição a longo prazo inclui todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra foi de 108 acontecimentos por exposição de 100 doentes-ano.

Nos estudos clínicos de 6 meses controlados, a taxa de infeções graves com RoActemra 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 RoActemra e de 1,5 acontecimentos por 100 doentes-ano de exposição no grupo com MTX.

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

Doença pulmonar intersticial

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

Perfuração gastrointestinal

Durante os 6 meses de ensaios clínicos controlados, a taxa global de perfuração gastrointestinal com terapêutica com RoActemra 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 RoActemra foram primariamente notificados como complicações de diverticulite, incluindo peritonite purulenta generalizada, perfuração gastrointestinal inferior, fistula 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 RoActemra 8 mg/kg mais DMARD e por 5,1% dos doentes no grupo placebo mais DMARD. Os acontecimentos notificados durante a perfusão foram principalmente episódios de hipertensão; os acontecimentos notificados no período de 24 horas após o final da perfusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção cutânea, urticária). Estes acontecimentos não foram limitadores do tratamento.

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

Imunogenicidade

Um total de 2.876 doentes foi testado quanto à presença de anticorpos anti-RoActemra em ensaios clínicos de 6 meses controlados. Dos 46 doentes (1,6%) que desenvolveram anticorpos anti-RoActemra, 6 tiveram uma reação de hipersensibilidade medicamente significativa associada, que conduziu em 5 doentes à descontinuação permanente do tratamento. Trinta doentes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Anomalias hematológicas:

Neutrófilos

Nos ensaios de 6 meses controlados ocorreu uma diminuição na contagem de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/l$ em 3,4% dos doentes tratados com RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg mais DMARDs foram notificados decréscimos para valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$. Foram notificadas infeções com neutropenia.

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

Plaquetas

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

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

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

Aumento das transaminases hepáticas

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

A adição de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por exemplo, MTX) à monoterapia com RoActemra resultou numa maior frequência destes aumentos. Foram observados aumentos de ALT/AST > 5 x LSN em 0,7% dos doentes com RoActemra em monoterapia e em 1,4% dos doentes com RoActemra mais DMARD, a maioria dos quais descontinuaram permanentemente o tratamento com RoActemra. 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 RoActemra 8 mg/kg + DMARD. Um total de 5,8% dos doentes apresentou um aumento da bilirrubina indireta > 1 a 2 x o LSN e 0,4% teve uma elevação > 2 x o LSN.

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

Parâmetros lipídicos

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

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

Neoplasias malignas

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

Reações na pele

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

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 ao Infarmed I.P..

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos para a AR com RoActemra 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 RoActemra foi associado à diminuição na contagem de plaquetas dentro do intervalo normal. Com RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra (ver secção 4.8).

Utilização subcutânea

AR

Eficácia clínica

A eficácia de RoActemra 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 RoActemra 162 mg por via subcutânea semanalmente ou RoActemra 8 mg/kg por via intravenosa de quatro em quatro semanas em associação com DMARDs não biológicos. O objetivo primário no estudo foi a diferença na proporção de doentes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24. Os resultados do estudo SC-I estão descritos na Tabela 2.

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

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

TCZ = tocilizumab
a = População por Protocolo

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

Resposta radiográfica

A resposta radiográfica de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra por via subcutânea de 2 em 2 semanas *versus* um ACR20 de 31,5%, ACR50 de 12,3% e ACR70 de 5,0% para placebo. Na linha de base, os doentes apresentavam um DAS28 médio de 6,7 no grupo subcutâneo e 6,6 no grupo placebo. Na semana 24 observou-se uma redução significativa a partir da linha de base no DAS28 de 3,1 no grupo subcutâneo e de 1,7 no grupo placebo e observou-se $DAS28 < 2,6$ em 32,0% no grupo subcutâneo e em 4,0% no grupo placebo.

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida

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

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

Utilização subcutânea

AIJs

Eficácia clínica

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

Os doentes elegíveis receberam uma dose de RoActemra de acordo com o peso corporal. Doentes com peso corporal ≥ 30 kg ($n = 26$) receberam uma dose de 162 mg de RoActemra semanalmente e doentes com peso corporal inferior a 30 kg ($n = 25$) receberam uma dose de 162 mg de RoActemra 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 RoActemra e 25 (49%) tinham recebido RoActemra IV e transitaram para RoActemra SC no início do estudo.

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

Utilização subcutânea

AIJp

Eficácia clínica

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

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

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

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

Utilização subcutânea

ACG

Eficácia clínica

O estudo WA28119 foi um estudo de superioridade, de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de RoActemra 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 RoActemra, avaliar a taxa de recidiva e a necessidade de tratamento com RoActemra para além das 52 semanas, e obter conhecimento sobre o potencial efeito de RoActemra como poupador de esteroides a longo prazo.

Foram comparados dois regimes de RoActemra 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 RoActemra e um dos grupos tratados com placebo seguiram um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, enquanto o outro grupo tratado com placebo seguiu um regime pré-definido de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica corrente.

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

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

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

Foi atingido o objetivo primário de eficácia, avaliado em função da proporção de doentes que à semana 52 atingiram uma remissão sustentada livre de esteroides com RoActemra 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 RoActemra relativamente a placebo em se atingir remissão mantida livre de esteroides à semana 52 com RoActemra associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, comparado com placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas, e com placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas.

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

Objetivos secundários

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

Dose cumulativa de glucocorticoides

A dose cumulativa de prednisona à semana 52 foi significativamente mais baixa nos dois grupos de RoActemra 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 RoActemra 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 | RoActemra 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=100 | RoActemra 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 | RoActemra 162mg SC semanal + regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas N=100 | RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra semanal e de 2 em 2 semanas [7,28; 6,12, respetivamente] foi superior quando comparada com o grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 52 semanas [2,84] (apesar das diferenças não terem sido estatisticamente significativas [valor de p =0,0252 para o regime semanal, p=0,1468 para o regime de 2 em 2 semanas]) e semelhante ao grupo placebo associado a um regime de redução progressiva de prednisona durante 26 semanas [6,67].

A Avaliação Global do doente relativa à atividade da doença foi avaliada por uma Escala Visual Analógica (EVA) de 0-100mm. A alteração média na EVA global do doente desde a linha de base até à semana 52 foi inferior (mostrando maior melhoria) nos grupos com doses de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra semanalmente + 26 semanas, 1,81 [8,836] para RoActemra 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 RoActemra semanal + 26 semanas, 0,05 [0,215] para RoActemra 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 RoActemra 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, RoActemra em monoterapia foi administrado de quatro em quatro semanas por via intravenosa. Nos Estudos II, III e V, RoActemra foi administrado de quatro em quatro semanas, por via intravenosa, em associação com MTX vs. placebo e MTX. No Estudo IV, RoActemra 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 RoActemra em monoterapia. O grupo comparador era MTX semanal (doses tituladas de 7,5 mg a um máximo de 20 mg por semana, durante um período de oito semanas).

O Estudo II, um estudo de dois anos com análises planeadas à semana 24, à semana 52 e à semana 104, avaliou 1.196 doentes com resposta clínica inadequada a MTX. Durante 52 semanas foram administradas doses de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg em regime aberto. Dos doentes que completaram o estudo, inicialmente aleatorizados para placebo mais MTX, 86% receberam RoActemra 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 RoActemra ou placebo, de quatro em quatro semanas, em associação com MTX estável (10 mg a 25 mg por semana).

O Estudo IV avaliou 1.220 doentes com resposta inadequada a terapêutica reumatológica prévia, incluindo um ou mais DMARDs. Foram administradas doses de 8 mg/kg de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg foi demonstrada *versus* o comparador ativo MTX.

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

Nos doentes tratados com RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra (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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg mais DMARD foi significativamente superior à dos doentes tratados com RoActemra 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)

| Semana | Estudo I AMBITION | | Estudo II LITHE | | Estudo III OPTION | | Estudo IV TOWARD | | Estudo V RADIATE | |
|---------------|----------------------|------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------|----------------------------|-----------------|
| | 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 RoActemra 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 RoActemra, comparativamente ao controlo (Tabela 6).

Na extensão em regime aberto do Estudo II, a inibição da progressão do dano articular estrutural nos doentes tratados com RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg mais MTX (-0,61).

Níveis de hemoglobina

À semana 24 observaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina com RoActemra, 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 RoActemra 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 RoActemra receberam uma perfusão de RoActemra (8 mg/kg) intravenoso (IV) a cada 4 semanas (q4w) e uma injeção subcutânea (SC) de placebo a cada 2 semanas (q2w). Os doentes no braço de adalimumab receberam uma injeção SC de adalimumab (40 mg) q2w mais uma perfusão de placebo IV q4w.

Foi observado um efeito de tratamento superior e estatisticamente significativo a favor de RoActemra, 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 o RoActemra e o adalimumab. A proporção de doentes com acontecimentos adversos graves foi distribuída entre os grupos de tratamento (RoActemra 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Os tipos de reações adversas medicamentosas no braço de RoActemra foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de RoActemra 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 RoActemra (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 RoActemra comparativamente a adalimumab. Quatro (2,5%) doentes no braço de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra e não foram observadas reações adversas medicamentosas novas ou inesperadas (ver Tabela 1).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de RoActemra 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 RoActemra leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de RoActemra não se alteram com o tempo. Devido à dependência da depuração total nas concentrações séricas de RoActemra, o tempo de semivida de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra, de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas ou com 162 mg de RoActemra 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 RoActemra, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = 38000 ± 13000 h \cdot μ g/ml, concentração mínima ($C_{min.}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml e concentração máxima ($C_{max.}$) = $182 \pm 50,4$ μ 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 RoActemra aumentaram com o aumento de peso corporal. Para um peso corporal ≥ 100 kg, a média previsível (\pm DP) da AUC em estado estacionário, $C_{min.}$ e $C_{max.}$ de RoActemra foram, respetivamente, 50000 ± 16800 μ g \cdot 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 RoActemra torna-se plana a uma exposição maior, resultando em um menor ganho de eficácia a cada aumento incremental de concentração de RoActemra, de tal forma que não foram demonstrados aumentos clinicamente significativos da eficácia, em doentes tratados com doses > 800 mg de RoActemra. Por conseguinte, não são recomendadas doses de RoActemra superiores a 800 mg por perfusão (ver secção 4.2).

Distribuição

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

Eliminação

Após a administração intravenosa, RoActemrab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de RoActemra 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 RoActemra. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de RoActemra, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear. O $t_{1/2}$ de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra não se alteraram com o tempo. Com a dose semanal de 162 mg, a média previsível (\pm DP) da AUC 1 semana em estado estacionário, $C_{min.}$ e $C_{max.}$ de RoActemra foram, respetivamente, 7970 ± 3432 μ g \cdot h/ml, $43,0 \pm 19,8$ μ g/ml e $49,8 \pm 21,0$ μ g/ml. Os

rácios de acumulação para a AUC, C_{\min} . e C_{\max} . foram 6,32, 6,30 e 5,27, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 12 semanas para a AUC, C_{\min} . e C_{\max} .

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

Absorção

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

Eliminação

Para a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ aparente dependente da concentração é até 12 dias para os 162 mg semanais e 5 dias para os 162 mg de 2 em 2 semanas em doentes com AR em estado estacionário.

AIJs

Administração subcutânea

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

Estão disponíveis dados limitados relativos a exposições após administração subcutânea de RoActemra 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 RoActemra por via subcutânea (ver secção 4.2).

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

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

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

AIJp

Uso subcutâneo

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

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

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

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

Após a administração subcutânea, o $t_{1/2}$ efetivo de RoActemra em doentes com AIJp é superior a 10 dias para doentes < 30 kg (162 mg SC de 3 em 3 semanas) e superior a 7 dias para doentes ≥ 30 kg (162 mg SC de 2 em 2 semanas) durante um intervalo de administração no estado estacionário. Após a

administração intravenosa, o tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não linear. A depuração linear foi estimada como um parâmetro na análise farmacocinética populacional e foi de 6,25 ml/h. A depuração não linear dependente da concentração tem um papel fundamental em concentrações baixas de tocilizumab. Quando a via de depuração não linear fica saturada, com concentrações mais elevadas de tocilizumab, a depuração é maioritariamente determinada pela depuração linear.

ACG

Utilização subcutânea

A farmacocinética de RoActemra 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 ± 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 |
| $C_{\text{máx}}$ (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| $C_{\text{mín}}$ (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1 ± 29,5 |
| $C_{\text{média}}$ (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Acumulação $C_{\text{máx}}$ | 2,18 | 8,88 |
| Acumulação $C_{\text{mín}}$ | 5,61 | 9,59 |
| Acumulação $C_{\text{média}}$ or AUC_{τ} * | 2,81 | 10,91 |

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

O perfil do estado estacionário após a dose semanal de RoActemra foi praticamente plano, com muito poucas flutuações entre os valores mínimos e máximos, enquanto que houve flutuações substanciais para a administração de RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra.

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

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 RoActemra.

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 RoActemra, 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 RoActemra. 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 RoActemra 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 RoActemra, 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 RoActemra.

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 RoActemra em macacos cinomolgos não sugere uma diferença entre as vias de administração intravenosa e subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Monocloridrato de L-histidina monohidratada
L-arginina/Cloridrato de L-arginina
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

24 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,9 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha fixa, contendo 162 mg de RoActemra, inserida numa caneta pré-cheia. A seringa está fechada por uma proteção de agulha rígida

(selo de elastómero com uma capa em polipropileno) e uma tampa em êmbolo (borracha butílica com um revestimento de fluororesina).

Embalagens de 4 canetas pré-cheias e conjuntos **de embalagens 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

RoActemra 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 (18 °C a 28 °C), esperando 45 minutos antes da injeção de RoActemra. A caneta não deve ser agitada. Após a remoção da tampa, a injeção tem de iniciar-se dentro de 3 minutos, para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a caneta pré-cheia não for utilizada em 3 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova caneta pré-cheia.

Se após pressionar o botão de ativação, o indicador púrpura não se mover, deve eliminar a caneta pré-cheia num recipiente não perfurável. **Não** tente reutilizar a caneta pré-cheia. Não repita a injeção com outras canetas pré-cheias. Peça ajuda ao seu profissional de saúde.

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

Instruções completas para a administração de RoActemra 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

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

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 25 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

22 de abril de 2022

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
Estados Unidos da América

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
Estados Unidos da América

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
República da Coreia

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Japão

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapura

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

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 RoActemra, um conjunto de materiais educacionais nas indicações terapêuticas AR, AIJs, AIJp e ACG contendo o seguinte:

- Documentação com Informação para o Médico
- Documentação com Informação para o Enfermeiro
- Documentação com Informação para o Doente

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e formato do material educacional, juntamente com um plano de comunicação (incluindo os modos de distribuição), antes da distribuição do conjunto de materiais educacionais.

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

- Referência ao Resumo das Características do Medicamento (ex. link para website da EMA)
- Cálculo da dose (doentes com AR, AIJs e AIJp), preparação da perfusão e taxa de perfusão
- Risco de infeções graves
 - O medicamento não pode ser administrado a doentes com infeção ativa ou suspeita
 - O medicamento pode reduzir os sinais e sintomas de infeção aguda atrasando o diagnóstico
- Risco de Hepatotoxicidade
 - Deve ter-se precaução quando se considerar iniciar o tratamento com tocilizumab em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 1,5x LSN. O tratamento não é recomendado em doentes com aumentos da ALT ou AST acima de 5x LSN.
 - Na AR, ACG, AIJp e AIJs, devem monitorizar-se a ALT / AST a cada 4 a 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e a partir daí a cada 12 semanas. As alterações de dose recomendadas, incluindo a descontinuação de tocilizumab, com base nos níveis das transaminases, devem seguir a secção 4.2. do RCM.
- Risco de perfurações gastrointestinais especialmente em doentes com história de diverticulite ou ulceração intestinal
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves
- A Documentação com Informação para o Doente (a ser entregue aos doentes pelos profissionais de saúde)
- Recomendações sobre como diagnosticar Síndrome de Ativação Macrofágica em doentes com AIJs

- Recomendações de interrupção de dose em doentes com AIJs e AIJp

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

- Prevenção de erros médicos e reações associadas à injeção/perfusão
 - Preparação da injeção/perfusão
 - Taxa de perfusão
- Monitorização do doente relativamente a reações associadas à injeção/perfusão
- Informação sobre como notificar reações adversas medicamentosas graves

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

- Folheto Informativo (com instruções de utilização para a via SC) (p.ex., link para o site da EMA)
- Cartão de alerta do doente
 - abordando o risco de contrair infeções que podem tornar-se graves se não forem tratadas. Adicionalmente, algumas infeções poderão reaparecer.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem RoActemra poderem desenvolver complicações de diverticulite, que podem tornar-se graves se não forem tratadas.
 - abordando o risco dos doentes que utilizem RoActemra poderem desenvolver lesões hepáticas graves. A função hepática dos doentes irá ser monitorizada. Os doentes devem informar o médico imediatamente caso tenham sinais e sintomas de toxicidade hepática incluindo fadiga, dor abdominal e icterícia.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

RoActemra 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 80 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80, sacarose, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

80 mg/4 ml

1 frasco para injetáveis de 4 ml

4 frascos para injetáveis de 4 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição

O produto diluído deve ser utilizado de imediato

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

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

RoActemra 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 200 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80, sacarose, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

200 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis de 10 ml

4 frascos para injetáveis de 10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição

O produto diluído deve ser utilizado de imediato

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RoActemra 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tocilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 400 mg de tocilizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80, sacarose, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

400 mg/20ml

1 frasco para injetáveis de 20 ml

4 frascos para injetáveis de 20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição

O produto diluído deve ser utilizado de imediato

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RoActemra 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-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, Polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar permanecer a seringa em temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 25 a 30 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoActemra 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-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, polissorbatato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
Conjunto de embalagens: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias
162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar permanecer a seringa em temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 25 a 30 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoActemra 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-histidina, monoclóridato de l-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, Polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias. Componente de um conjunto de embalagens, não pode ser vendido separadamente.

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar permanecer a seringa em temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 25 a 30 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar.

Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RoActemra 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-histidina, monoclóridato de l-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, Polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia, ACTPen®

4 canetas pré-cheias

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 45 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

roactemra 162 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA (COM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoActemra 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-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, polissorbató 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia, ACTPen®
Conjunto de embalagens: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias
162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 45 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

roactemra 162 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA (SEM BLUE BOX) – Conjunto de Embalagens****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RoActemra 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-histidina, monoclóridato de l-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, Polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia, ACTPen®
4 canetas pré-cheias. Componente de um conjunto de embalagens, não pode ser vendido separadamente.
162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deixar a caneta pré-cheia à temperatura ambiente, fora da embalagem exterior, durante 45 minutos antes da utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

EU/1/08/492/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

roactemra 162 mg caneta

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

RoActemra 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/4 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

RoActemra 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/10 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

RoActemra 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão IV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg/20 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

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

RoActemra 162 mg injeção
tocilizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

162 mg/0,9 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

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

RoActemra 162 mg injeção
tocilizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

162 mg/0,9 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

RoActemra 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão tocilizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente**, que contém informação de segurança importante que deverá ter em atenção antes e durante o tratamento com RoActemra.

O que contém este folheto:

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

1. O que é RoActemra e para que é utilizado

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

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

- **RoActemra é utilizado para tratar crianças com AIJp.** RoActemra é utilizado no tratamento de crianças com 2 ou mais anos de idade com *artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp) ativa*, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações. RoActemra é utilizado para melhorar os sintomas da AIJp e pode ser usado sozinho ou em combinação com metotrexato.
- **RoActemra 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.
- **RoActemra 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 RoActemra

Não deverá ser-lhe administrado RoActemra

- 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 RoActemra.

- 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. RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra.
- **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 RoActemra, exceto se for necessário iniciar o tratamento com urgência. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com RoActemra.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber RoActemra.

- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis aumentados de colesterol, informe o seu médico. Enquanto receber RoActemra 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 RoActemra, 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

RoActemra 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 RoActemra.

Outros medicamentos e RoActemra

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. RoActemra pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam e pode ser necessário ajustar a dose destes. Caso esteja a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias ativas, **informe o seu médico**:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reduzir a inflamação
- sinvastatina ou atorvastatina, usadas para redução dos **níveis de colesterol**
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo a amlodipina), usados para tratar a **pressão arterial aumentada**
- teofilina, usada para tratar a **asma**
- varfarina ou fenprocoumon, usados para **tornar o sangue mais líquido**
- fenitoína, usada para tratar **convulsões**
- ciclosporina, usada para **suprimir o sistema imunitário** durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), usadas para **aliviar a ansiedade**.

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de RoActemra com outros medicamentos biológicos usados no tratamento da AR, AIJs ou AIJp.

Gravidez, amamentação e fertilidade

RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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.

RoActemra contém sódio

Este medicamento contém 26,55 mg de sódio por dose máxima de 1200 mg. Este facto deve ser tido em conta se estiver sob dieta pobre em sódio. No entanto, doses deste medicamento menores que 1025 mg contêm menos de 23 mg de sódio, isto é, são praticamente isentas de sódio.

3. Como é administrado RoActemra

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

RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra depende do seu peso.

- Se pesar menos de 30 kg: a dose é de **10 mg por cada quilograma de peso corporal**
- Se pesar 30 kg ou mais, a dose é de **8 mg por cada quilograma de peso corporal**

A dose é calculada com base no seu peso corporal em cada administração.

As crianças com AIJp receberão RoActemra através de uma veia (perfusão intravenosa), uma vez de 4 em 4 semanas, durante uma hora.

Doentes com SLC

A dose usual de RoActemra 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**.

RoActemra pode ser administrado sozinho ou em associação com corticosteroides.

Doentes com COVID-19

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

Se lhe for administrado mais RoActemra do que deveria

Não é provável que lhe seja administrado RoActemra 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 RoActemra

Não é provável que se esqueça de uma dose de RoActemra, 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 RoActemra

Não deve parar de utilizar RoActemra 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, RoActemra 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 RoActemra.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

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

Reações alérgicas durante ou após a perfusão:

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

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

Sinais de infeções graves:

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

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

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

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes:

Estes podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes

- infeções do trato respiratório superior com sintomas típicos tais como tosse, nariz entupido, corrimento nasal, dor de garganta e dor de cabeça
- níveis de gordura no sangue (colesterol) aumentados.

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- infeção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), vesículas
- infeções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infeção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão arterial elevada
- ulceração da boca, dor no estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análise ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)

- aumento da bilirrubina revelado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes

- diverticulite (febre, náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago)
- zonas da boca vermelhas e inchadas
- aumento da gordura no sangue (triglicéridos)
- úlcera no estômago
- pedras nos rins
- diminuição do funcionamento da tiroide.

Efeitos indesejáveis raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea na pele, que pode levar à formação grave de bolhas e descamação da pele)
- reações alérgicas fatais (anafilaxia [fatal])
- inflamação do fígado (hepatite), icterícia

Efeitos indesejáveis muito raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Crianças com AIJs

Em geral, o tipo de efeitos indesejáveis em doentes com AIJs foi semelhante aos observados em adultos com AR. Alguns efeitos indesejáveis foram observados com mais frequência: nariz e garganta inflamados, diarreia, baixo número de glóbulos brancos e aumento das enzimas do fígado.

Crianças com AIJp

Em geral, o tipo de efeitos indesejáveis em doentes com AIJp foi semelhante aos observados em adultos com AR. Alguns efeitos indesejáveis foram observados com mais frequência: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sentir má-disposição (náuseas) e baixo número de glóbulos brancos.

5. Como conservar RoActemra

Manter RoActemra 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 RoActemra

- A substância ativa é o tocilizumab.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Os outros componentes são sacarose, polissorbato 80, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de RoActemra e conteúdo da embalagem

RoActemra é um concentrado para solução para perfusão. O concentrado é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido.

RoActemra é fornecido em frascos para injetáveis contendo 4 ml, 10 ml e 20 ml de concentrado para solução para perfusão. Embalagens de 1 e 4 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2022.

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para diluição antes da administração

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Apenas as soluções límpidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido, e livres de partículas visíveis devem ser diluídas. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar RoActemra.

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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (**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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (**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%), igual ao volume de concentrado de RoActemra necessário para a dose do doente. A quantidade necessária de concentrado de RoActemra (**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 RoActemra destina-se a utilização única.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

RoActemra 162 mg solução injetável em seringa pré-cheia tocilizumab

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 RoActemra.

O que contém este folheto:

1. **O que é RoActemra e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de utilizar RoActemra**
3. **Como utilizar RoActemra**
4. **Efeitos indesejáveis possíveis**
5. **Como conservar RoActemra**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

1. **O que é RoActemra e para que é utilizado**

RoActemra 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. RoActemra 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.

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

RoActemra é normalmente administrado em combinação com outro medicamento para a AR, chamado metotrexato. No entanto, RoActemra pode ser administrado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.

- **adultos com uma doença das artérias chamada arterite das células gigantes (ACG)**, causada por inflamação das maiores artérias do corpo, especialmente aquelas que fornecem o sangue à cabeça e ao pescoço. Os sintomas incluem dor de cabeça, cansaço e dor no maxilar. Os efeitos podem incluir AVC e cegueira.

RoActemra 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 RoActemra ao tratamento significa que os esteroides poderão ser utilizados por um período de tempo menor, ao mesmo tempo que continua a controlar a ACG.

- **crianças e adolescentes, com 1 ou mais anos de idade, com *artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) ativa***, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, além de febre e erupção cutânea.

RoActemra 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.

RoActemra 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 RoActemra

Não utilize RoActemra

- 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 RoActemra.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar RoActemra.

- 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 RoActemra, 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. RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra.
- **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 RoActemra. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com RoActemra.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber RoActemra.
- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis de colesterol aumentados, informe o seu médico. Enquanto receber RoActemra 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 RoActemra, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

A injeção subcutânea de RoActemra não é recomendada para utilização em crianças com menos de 1 ano de idade. RoActemra não deve ser administrado a crianças com AIJs com peso inferior a 10 kg.

Se uma criança tiver história de ***síndrome de ativação macrofágica*** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber RoActemra.

Outros medicamentos e RoActemra

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. RoActemra pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam e pode ser necessário ajustar a dose destes. Caso esteja a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias ativas, **informe o seu médico**:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reduzir a inflamação
- sinvastatina ou atorvastatina, níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, a amlodipina), utilizados para tratar a pressão sanguínea aumentada
- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o seu sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de RoActemra com outros medicamentos biológicos para o tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

Gravidez, amamentação e fertilidade

RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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.

3. Como utilizar RoActemra

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O tratamento será prescrito e iniciado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp e ACG.

A dose recomendada

A dose para adultos com AR e ACG é de 162 mg (o conteúdo de 1 seringa pré-cheia), administrado uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com AIJs (com 1 ou mais anos de idade)

A dose usual de RoActemra 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 RoActemra 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**.

RoActemra é administrado por injeção por baixo da pele (*via subcutânea*). No início, o seu médico ou enfermeiro poderão injetar RoActemra. No entanto, o seu médico pode decidir que pode injetar RoActemra a si mesmo. Neste caso, irá receber formação em como injetar RoActemra 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 RoActemra.

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 RoActemra do que deveria

Não é provável que receba RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se uma criança ou adolescente com AIJp falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar RoActemra 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 RoActemra, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar RoActemra

Não deve parar de utilizar RoActemra 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, RoActemra 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 RoActemra.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

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

Reações alérgicas durante ou após a injeção:

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

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

Sinais de infeções graves:

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

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

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

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes:

Estes podem afetar 1 em cada 10 doentes ou mais

- 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
- reações no local da injeção

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- infecção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), bolhas
- infecções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infecção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão sanguínea elevada
- ulceração da boca, dor de estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análises ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina demonstrado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes

- diverticulite (febre, náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago)
- zonas da boca vermelhas e inchadas
- aumento da gordura no sangue (triglicéridos)
- úlcera no estômago
- pedras nos rins
- diminuição do funcionamento da tiroide.

Efeitos indesejáveis raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea na pele, que pode levar à formação grave de bolhas e descamação da pele)
- reações alérgicas fatais (anafilaxia [fatal])
- inflamação do fígado (hepatite), icterícia

Efeitos indesejáveis muito raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp são geralmente semelhantes aos dos adultos. Alguns efeitos indesejáveis são observados com mais frequência em crianças e adolescentes: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sensação de enjojo (náusea), e baixa contagem de células brancas do sangue.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar RoActemra

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia e na embalagem exterior (EXP e VAL., respetivamente). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de RoActemra

- A substância ativa é o tocilizumab.
Cada seringa pré-cheia de 0,9 ml contém 162 mg de tocilizumab.
- Os outros componentes são L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, Polissorbato 80 e Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de RoActemra e conteúdo da embalagem

RoActemra é uma solução injetável. A solução é incolor a ligeiramente amarelada.

RoActemra é fornecido numa seringa pré-cheia de 0,9 ml contendo 162 mg de tocilizumab solução injetável.

Cada embalagem contém 4 seringas pré-cheias, **com o conjunto de embalagens a conter 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2022.

Outras fontes de informação

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

O que preciso saber para utilizar RoActemra seringa pré-cheia com segurança?

É importante que leia, perceba e siga estas instruções de modo a que você ou o seu prestador de cuidados utilize corretamente a seringa RoActemra. Estas instruções não substituem o treino dado pelo seu prestador de cuidados de saúde.

O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe como preparar e injetar corretamente a seringa RoActemra antes de a utilizar pela primeira vez. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde quaisquer dúvidas que possa ter. Não tente administrar uma injeção até ter a certeza que entende como utilizar a seringa RoActemra.

Por favor, leia também o Folheto Informativo que vem com a seringa RoActemra, que contém a informação mais importante que precisa saber sobre o medicamento. É importante que permaneça sob o cuidado do seu prestador de cuidados de saúde enquanto utiliza RoActemra.

Informação Importante:

- Não utilize a seringa se esta parecer danificada.
- Não utilize se o medicamento estiver nebuloso, turvo, descolorado ou se tiver partículas.
- Não tente desmontar a seringa em nenhum momento.
- Não remova a tampa da agulha até que esteja preparado para a injeção.
- Não dê a injeção através de roupas que estejam sobre a pele.
- Nunca utilize novamente a mesma seringa.
- Não toque nas patilhas de segurança da seringa pois isto pode danificar a seringa.

Conservação

Mantenha a seringa RoActemra e todos os medicamentos fora da vista e do alcance das crianças. Conserve sempre a seringa num frigorífico a uma temperatura entre 2 °C – 8 °C. Uma vez retirada do frigorífico, a seringa pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C. A seringa pré-cheia deve ser sempre mantida na embalagem. Proteja a seringa do congelamento e da luz. Mantenha as seringas secas.

Partes da seringa pré-cheia

Para dar a injeção irá precisar do seguinte:

Incluído na embalagem:

- Seringa pré-cheia

Não incluído na embalagem:

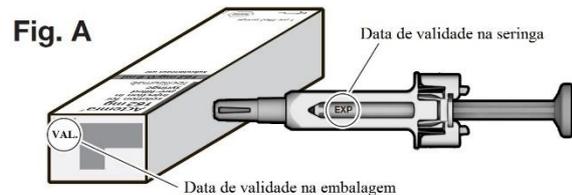
- Compressa embebida em álcool
- Bola de algodão ou gaze esterilizados
- Recipiente não perfurável ou recipiente para objetos afiados para a eliminação segura da tampa da agulha e da seringa usada

Um local para preparar os seus materiais:

- Encontre uma superfície bem iluminada, limpa e plana, como uma mesa

Passo 1. Verifique visualmente a seringa

- Tire a embalagem que contém a seringa do frigorífico e abra a embalagem. Não toque nas patilhas de segurança da seringa porque isso pode danificar a seringa.
- Retire a seringa da embalagem e examine visualmente a seringa, como também o medicamento na seringa. Isto é importante para assegurar que é seguro utilizar a seringa e o medicamento.
- Verifique a data de validade na embalagem e na seringa (ver Fig. A) para ter a certeza que esta não passou (expirou). Não utilize a seringa se a data de validade já passou. Isto é importante para assegurar que é seguro utilizar a seringa e o medicamento.



Deite fora a seringa e não a utilize se:

- o medicamento estiver turvo
- o medicamento tiver partículas
- o medicamento tiver outra cor para além de incolor a amarelado
- qualquer parte da seringa parecer danificada

Passo 2. Permita que a seringa se ajuste à temperatura ambiente

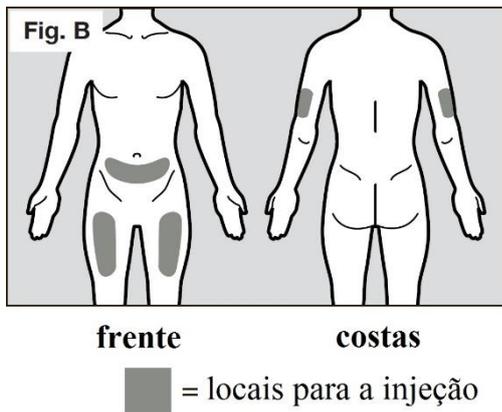
- Não retire a tampa da agulha da sua seringa até ao Passo 5. A remoção antecipada da tampa da agulha pode levar a que a medicação seque e bloqueie a agulha.
- Coloque a seringa numa superfície limpa e plana e permita que a seringa atinja a temperatura ambiente (18°C – 28°C) durante cerca de 25-30 minutos, para esta aquecer. Não permitir que a seringa atinja a temperatura ambiente pode resultar numa injeção desconfortável e pode ser difícil premir o êmbolo.
- Não aqueça a seringa de qualquer outra forma.

Passo 3. Limpe as suas mãos

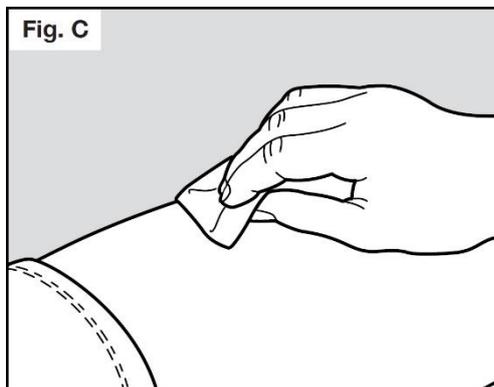
- Lave as suas mãos com sabão e água.

Passo 4. Escolha e prepare um local para a injeção

- Os locais recomendados para a injeção são a frente e o meio das suas coxas e a parte inferior do abdómen, abaixo do umbigo, exceto na área de cinco centímetros diretamente à volta do umbigo (ver Fig. B).
- No caso de ser um prestador de cuidados a administrar a injeção, também pode ser utilizada a área externa da parte superior do braço (ver Fig. B).



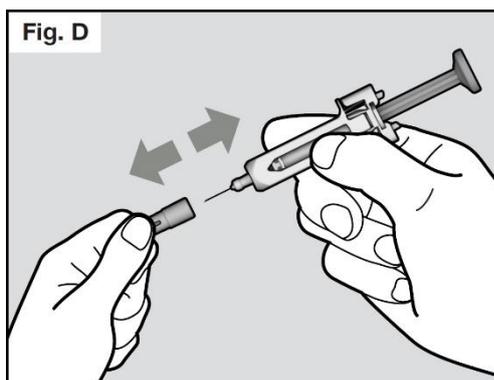
- Deve usar um local diferente cada vez que administra a injeção, pelo menos a três centímetros da área que usou na injeção anterior.
- Não dê a injeção em áreas que possam ser incomodadas por um cinto ou cós. Não dê a injeção em sinais, cicatrizes, nódos negros, ou em áreas onde a pele está sensível, vermelha, dura ou onde não está intacta.
- Limpe a área do local escolhido para a injeção usando a compressa embebida em álcool (ver Fig. C) para reduzir o risco de infeção.



- Deixe a pele secar durante aproximadamente 10 segundos.
- Tenha a certeza que não toca na área limpa antes da injeção. Não ventile ou sopre sobre a área limpa.

Passo 5. Retire a tampa da agulha

- Não segure na seringa pelo êmbolo enquanto retira a tampa da agulha.
- Segure a proteção da agulha da seringa com firmeza, com uma mão, e retire a tampa da agulha com a outra mão (ver Fig. D). Se não conseguir retirar a tampa da agulha, deve pedir a ajuda de um prestador de cuidados ou contactar o seu prestador de cuidados de saúde.



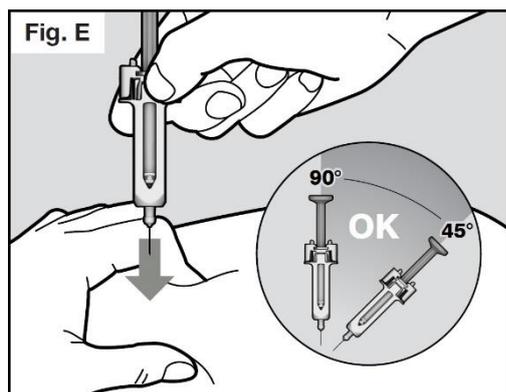
- Não toque na agulha ou deixe que esta toque qualquer superfície.
- Poderá ver uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal.
- Deite fora a tampa da agulha no recipiente não perfurável ou recipiente para objetos afiados.

NOTA: Uma vez retirada a tampa da agulha, a seringa tem de ser utilizada imediatamente.

- Se não for utilizada dentro dos 5 minutos após a remoção da tampa, a seringa tem de ser eliminada no recipiente não perfurável ou recipiente para objetos afiados e uma nova seringa tem de ser utilizada. Se a tampa da agulha for removida por mais de 5 minutos, poderá ser mais difícil realizar uma injeção pois o medicamento pode secar e bloquear a agulha.
- Nunca volte a colocar a tampa da agulha depois de a retirar.

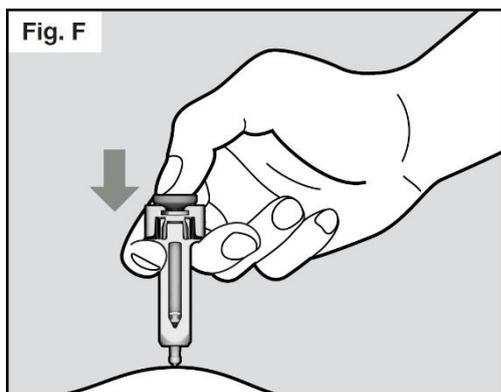
Passo 6. Dê a injeção

- Segure a seringa confortavelmente na sua mão.
- Para ter a certeza que a agulha pode ser inserida corretamente debaixo da pele, faça uma prega de pele solta no local limpo de injeção, com a sua mão livre. Fazer esta prega na pele é importante para assegurar que a injeção é debaixo da pele (em tecido adiposo), mas não mais fundo (no músculo). A injeção no músculo pode resultar numa injeção desconfortável.
- Não pressione nem empurre o êmbolo enquanto insere a agulha na pele.
- Insira a agulha totalmente dentro da prega de pele num ângulo entre 45° a 90°, com um movimento rápido e firme (ver Fig. E).

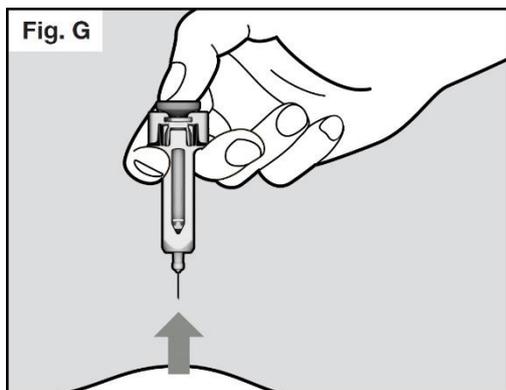


É importante escolher o ângulo correto para assegurar que a medicação é administrada debaixo da pele (no tecido adiposo), caso contrário a injeção pode ser dolorosa e a medicação pode não funcionar.

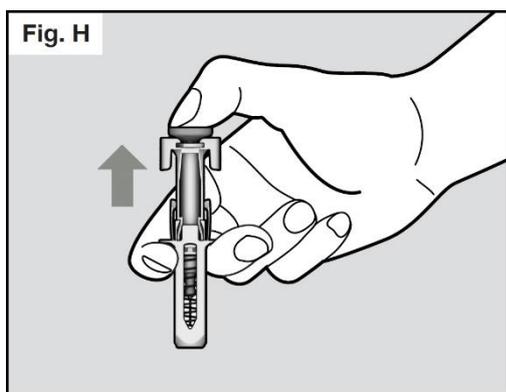
- Depois, mantenha a seringa nessa posição e solte a prega de pele.
- Lentamente, injete a totalidade do medicamento empurrando suavemente o êmbolo até ao fim (ver Fig. F). Deve pressionar o êmbolo até ao fim para assegurar que recebe a dose completa da medicação e para assegurar que as patilhas de segurança são completamente empurradas para o lado. Se o êmbolo não está totalmente premido, a proteção da agulha não irá estender-se para cobrir a agulha quando esta é removida. No caso da agulha não estar coberta, proceda com cuidado e coloque a seringa no recipiente não perfurável para evitar ferimentos com a agulha.



- Quando o êmbolo tiver sido empurrado até ao fim, continue a pressionar o êmbolo para garantir que todo o medicamento é injetado antes de retirar a agulha da pele.
- Continue a pressionar o êmbolo enquanto retira a agulha da pele no mesmo ângulo em que a inseriu (ver Fig. G).
- Se após a inserção da agulha não conseguir premir o êmbolo para baixo, deve eliminar a seringa pré-cheia num recipiente não perfurável e utilizar uma nova seringa pré-cheia (começando outra vez no Passo 2). Caso ainda tenha dificuldades, deverá consultar o seu prestador de cuidados de saúde.



- Quando a agulha é completamente removida da pele pode libertar o êmbolo, permitindo assim que a proteção da agulha proteja a agulha (ver Fig. H).



- Se vir gotas de sangue no local da injeção pode pressionar uma bola de algodão ou gaze, esterilizados, sobre o local da injeção durante aproximadamente 10 segundos.
- Não esfregue o local da injeção.

Passo 7. Eliminação da seringa

- Não tente recolocar a tampa na sua seringa.
- Deite fora seringas usadas num recipiente não perfurável ou recipiente para objetos afiados. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico por informação sobre onde pode obter um recipiente para objetos afiados ou que outros tipos de recipientes não perfuráveis pode utilizar para deitar fora com segurança as suas seringas usadas, se não tiver um (ver Fig. I).



Consulte com o seu prestador de cuidados de saúde instruções sobre a forma correta para deitar fora seringas usadas. Pode haver leis locais ou nacionais sobre como deitar fora seringas usadas.

Não deite fora seringas usadas ou o recipiente não perfurável no lixo doméstico e não as recicle.

- Deite fora o recipiente cheio como indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.
- Mantenha sempre o recipiente não perfurável fora da vista e do alcance das crianças.

Aconselhamento ao doente relativamente a reações de hipersensibilidade (também conhecida como anafilaxia, se for grave)

Se desenvolver sintomas tais como, mas que não se limitam a, erupção cutânea, comichão, calafrios, inchaço da cara, dos lábios, da língua ou da garganta, dor no peito, sibilos (pieira), dificuldade em respirar ou em engolir ou sensação de tontura ou desmaio em qualquer momento em que não está no hospital, durante ou após uma injeção com RoActemra, deve procurar cuidados médicos imediatamente.

Aconselhamento ao doente relativamente ao reconhecimento precoce e tratamento para limitar o risco de uma infeção grave

Esteja alerta para os primeiros sinais de infeção, tais como:

- dores no corpo, febre, arrepios
- tosse, desconforto/aperto no peito, falta de ar
- vermelhidão, calor, inchaço não usual da pele ou articulações
- dor/sensibilidade abdominal e/ou alteração na função do intestino

Ligue ao seu médico e procure cuidados médicos sem demoras se pensa que pode estar a desenvolver uma infeção.

Caso tenha qualquer preocupação ou questões sobre a sua seringa, contacte o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico para obter ajuda.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

RoActemra 162 mg solução injetável em caneta pré-cheia (ACTPen®) tocilizumab

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 RoActemra.

O que contém este folheto:

1. **O que é RoActemra e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de utilizar RoActemra**
3. **Como utilizar RoActemra**
4. **Efeitos indesejáveis possíveis**
5. **Como conservar RoActemra**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

1. **O que é RoActemra e para que é utilizado**

RoActemra 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. RoActemra 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.

RoActemra ajuda a reduzir os sintomas tais como a dor e o inchaço das suas articulações e pode melhorar também a sua capacidade de realização das tarefas diárias. RoActemra demonstrou atrasar as lesões da cartilagem e do osso das articulações, causadas pela doença, e melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias normais.

RoActemra é normalmente administrado em combinação com outro medicamento para a AR, chamado metotrexato. No entanto, RoActemra pode ser administrado sozinho se o seu médico determinar que metotrexato não é apropriado.

- **adultos com uma doença das artérias chamada arterite das células gigantes (ACG)**, causada por inflamação das maiores artérias do corpo, especialmente aquelas que fornecem o sangue à cabeça e ao pescoço. Os sintomas incluem dor de cabeça, cansaço e dor no maxilar. Os efeitos podem incluir AVC e cegueira.

RoActemra 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 RoActemra ao tratamento significa que os esteroides poderão ser utilizados por um período de tempo menor, ao mesmo tempo que continua a controlar a ACG.

- **crianças e adolescentes, com 12 ou mais anos de idade, com *artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) ativa***, uma doença inflamatória que causa dor e inchaço em uma ou mais articulações, além de febre e erupção cutânea.

RoActemra 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.

RoActemra 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 RoActemra

Não utilize RoActemra

- 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 RoActemra.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar RoActemra.

- Se sentir **reações alérgicas**, tais como aperto no peito, sibilos (pieira), tontura grave ou sensação de desmaio, inchaço dos lábios, da língua, da face ou comichão na pele, urticária ou erupção na pele, durante ou após a injeção, **informe o seu médico imediatamente**.
- Se teve quaisquer sintomas de reação alérgica após a administração de RoActemra, 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. RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra.
- **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 RoActemra. Alguns tipos de vacinas não devem ser administradas durante o tratamento com RoActemra.
- Informe o seu médico se tiver **cancro**. O seu médico decidirá se poderá receber RoActemra.
- Se tiver **fatores de risco cardiovascular**, tais como pressão sanguínea aumentada e níveis de colesterol aumentados, informe o seu médico. Enquanto receber RoActemra 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 RoActemra, para determinar se tem um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas ou as enzimas do fígado aumentadas.

Crianças e adolescentes

RoActemra caneta pré-cheia (ACTPen®) não é recomendado para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade. RoActemra não deve ser administrado a crianças com AIJs com peso inferior a 10 kg.

Se uma criança tiver história de **síndrome de ativação macrofágica** (ativação e proliferação descontrolada de células sanguíneas específicas), informe o seu médico. O seu médico decidirá se a criança ainda poderá receber RoActemra.

Outros medicamentos e RoActemra

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, ou se tiver tomado quaisquer medicamentos recentemente. RoActemra pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam e pode ser necessário ajustar a dose destes. Caso esteja a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias ativas, **informe o seu médico**:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reduzir a inflamação
- sinvastatina ou atorvastatina, níveis de colesterol
- bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, a amlodipina), utilizados para tratar a pressão sanguínea aumentada
- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina ou fenprocoumon, utilizados para tornar o sangue mais líquido
- fenitoína, utilizada para tratar convulsões
- ciclosporina, utilizada para suprimir o seu sistema imunitário durante transplantes de órgãos
- benzodiazepinas (por exemplo, o temazepam), utilizadas para aliviar a ansiedade

Devido à falta de experiência clínica, não se recomenda a utilização de RoActemra com outros medicamentos biológicos para o tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

Gravidez, amamentação e fertilidade

RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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.

3. Como utilizar RoActemra

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O tratamento será prescrito e iniciado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, AIJs, AIJp ou ACG.

A dose recomendada

A dose para adultos com AR e ACG é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), administrado uma vez por semana.

Adolescentes com AIJs (com 12 ou mais anos de idade)

A dose usual de RoActemra depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), de 2 em 2 semanas
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), uma vez por semana.

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar crianças com idade inferior a 12 anos.

Adolescentes com AIJp (com 12 ou mais anos de idade)

A dose usual de RoActemra depende do peso corporal do doente.

- Se o doente pesar **menos de 30 kg**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), **de 3 em 3 semanas**
- Se o doente pesar **30 kg ou mais**: a dose é de 162 mg (o conteúdo de 1 caneta pré-cheia), **de 2 em 2 semanas.**

A caneta pré-cheia não deve ser utilizada para tratar crianças com idade inferior a 12 anos.

RoActemra é administrado por injeção por baixo da pele (*via subcutânea*). No início, o seu médico ou enfermeiro poderão injetar RoActemra (ACTPen®). No entanto, o seu médico pode decidir que pode injetar RoActemra a si mesmo. Neste caso, irá receber formação em como injetar RoActemra a si mesmo. Os pais e os responsáveis irão receber treino sobre como administrar uma injeção de RoActemra a doentes que não conseguem autoadministrar a injeção.

Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre como administrar a injeção a si mesmo ou ao adolescente doente de quem cuida. Irá encontrar mais informação em “Instruções para a administração” no final deste folheto.

Se utilizar mais RoActemra do que deveria

Não é provável que receba RoActemra a mais, uma vez que este é administrado numa caneta pré-cheia. No entanto, se estiver preocupado informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se um adulto com AR ou ACG ou um adolescente com AIJs falhar ou esquecer uma dose

É muito importante que utilize RoActemra exatamente como prescrito pelo seu médico. Lembre-se da sua próxima dose.

- No caso de não receber a sua dose semanal até 7 dias, tome a sua dose no próximo dia previsto.
- No caso de não receber a sua dose de 2 em 2 semanas até 7 dias, injete uma dose logo que se lembrar e tome a sua próxima dose no dia normal previsto.
- No caso de não receber a sua dose semanal ou de 2 em 2 semanas há mais de 7 dias, ou caso não tenha a certeza quando deve injetar RoActemra, ligue ao seu médico ou farmacêutico.

Se uma adolescente com AIJp falhar ou esquecer uma dose

É muito importante utilizar RoActemra 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 lembrar 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 RoActemra, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar RoActemra

Não deve parar de utilizar RoActemra 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, RoActemra 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 RoActemra.

Possíveis efeitos indesejáveis graves: informe um médico imediatamente.

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

Reações alérgicas durante ou após a injeção:

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

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

Sinais de infeções graves:

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

Sinais e sintomas de toxicidade hepática:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

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

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes:

Estes podem afetar 1 em cada 10 doentes ou mais

- 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
- reações no local de injeção.

Efeitos indesejáveis frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- infecção do pulmão (pneumonia)
- zona (herpes zoster)
- herpes labial (herpes simplex oral), bolhas
- infecções da pele (celulite), por vezes com febre e arrepios
- erupção na pele e comichão, urticária
- reações alérgicas (de hipersensibilidade)
- infecção do olho (conjuntivite)
- dor de cabeça, tonturas, pressão sanguínea elevada
- ulceração da boca, dor de estômago
- retenção de líquidos (edema) na parte inferior das pernas, aumento de peso
- tosse, falta de ar
- diminuição do número de glóbulos brancos, demonstrada por análises ao sangue (neutropenia, leucopenia)
- testes de função do fígado anormais (aumento das transaminases)
- aumento da bilirrubina demonstrado por análises ao sangue
- baixos níveis de fibrinogénio (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea) no sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes:

Estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes

- diverticulite (febre, náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago)
- zonas da boca vermelhas e inchadas
- aumento da gordura no sangue (triglicéridos)
- úlcera no estômago
- pedras nos rins
- diminuição do funcionamento da tiroide.

Efeitos indesejáveis raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea na pele, que pode levar à formação grave de bolhas e descamação da pele)
- reações alérgicas fatais (anafilaxia [fatal])
- inflamação do fígado (hepatite), icterícia

Efeitos indesejáveis muito raros:

Estes podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes

- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em análises sanguíneas
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes com AIJs ou AIJp são geralmente semelhantes aos dos adultos. Alguns efeitos indesejáveis são observados com mais frequência em crianças e adolescentes: nariz e garganta inflamados, dor de cabeça, sensação de enjoo (náusea), e baixa contagem de células brancas do sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar RoActemra

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta pré-cheia e na embalagem exterior (EXP e VAL., respetivamente). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz e da humidade.

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

A caneta não deve ser agitada. Após remover a tampa, a injeção tem de ser iniciada dentro de 3 minutos para prevenir que o medicamento seque e bloqueie a agulha. Se a caneta pré-cheia não for utilizada em 3 minutos após a remoção da tampa, deve eliminá-la num recipiente não perfurável e utilizar uma nova caneta pré-cheia.

Se após pressionar o botão de ativação, o indicador púrpura não se mover, deve eliminar a caneta pré-cheia num recipiente não perfurável. **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 RoActemra

- A substância ativa é o tocilizumab.
Cada caneta pré-cheia contém 162 mg de tocilizumab em 0,9 ml.
- Os outros componentes são L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, L-arginina/Cloridrato de L-arginina, L-metionina, Polissorbato 80 e Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de RoActemra e conteúdo da embalagem

RoActemra é uma solução injetável. A solução é incolor a ligeiramente amarelada.

RoActemra é fornecido numa caneta pré-cheia de 0,9 ml contendo 162 mg de tocilizumab solução injetável.

Cada embalagem contém 4 canetas pré-cheias, **com o conjunto de embalagens a conter 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias.**

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2022.

Outras fontes de informação

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

O que precisa saber para utilizar o seu RoActemra caneta pré-cheia (ACTPen) com segurança?

Leia e siga as Instruções de Utilização que acompanham o seu RoActemra caneta pré-cheia antes de utilizar pela primeira vez e cada vez que receber uma prescrição de recarga. Antes de utilizar RoActemra caneta pré-cheia pela primeira vez, assegure-se de que o seu prestador de cuidados de saúde lhe mostra a forma correta de utilização.

Importante: Manter as suas canetas pré-cheias não utilizadas na embalagem original exterior e conservar no frigorífico a 2 °C – 8 °C. **Não** congelar.

Uma vez retirada do frigorífico, a caneta pré-cheia pode ser conservada até 2 semanas a uma temperatura igual ou inferior a 30°C. Manter sempre as canetas pré-cheias na embalagem exterior de modo a proteger da luz e da humidade.

- **Não remova a tampa da caneta pré-cheia até que esteja preparado para injetar RoActemra.**
- **Não tente desmontar a caneta pré-cheia em nenhum momento.**
- **Não reutilize a mesma caneta pré-cheia.**
- **Não utilize a caneta pré-cheia através da roupa.**
- **Não deixe a caneta pré-cheia sem supervisão.**
- **Manter fora do alcance das crianças.**

Partes do seu RoActemra caneta pré-cheia (Ver Figura A).

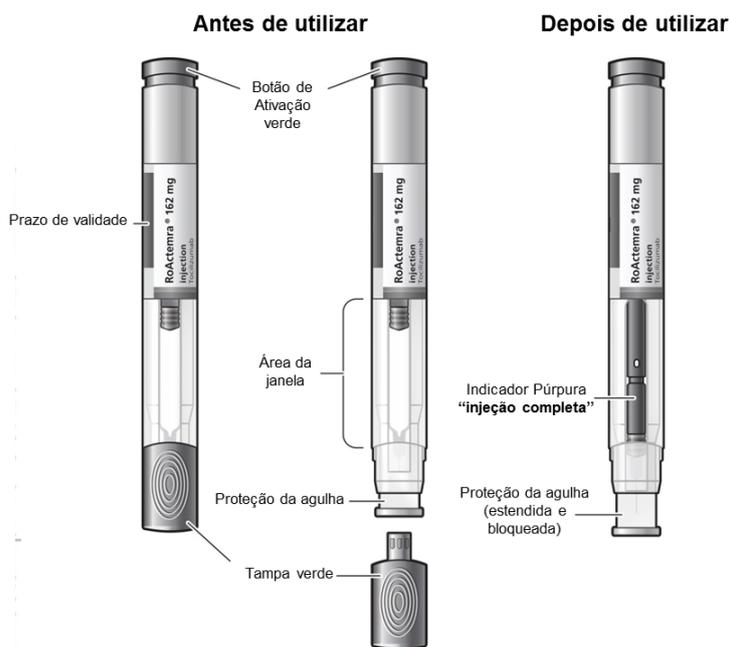


Figura A

Material necessário para uma injeção utilizando RoActemra caneta pré-cheia (Ver Figura B):

- 1 RoActemra caneta pré-cheia
- 1 Compressa embebida em álcool
- 1 Bola de algodão ou gaze esterilizada
- 1 Recipiente não perfurável ou recipiente para objetos afiados para a eliminação segura da tampa da caneta pré-cheia e da caneta pré-cheia usada (ver **Passo 4 "Eliminar a caneta pré-cheia"**)

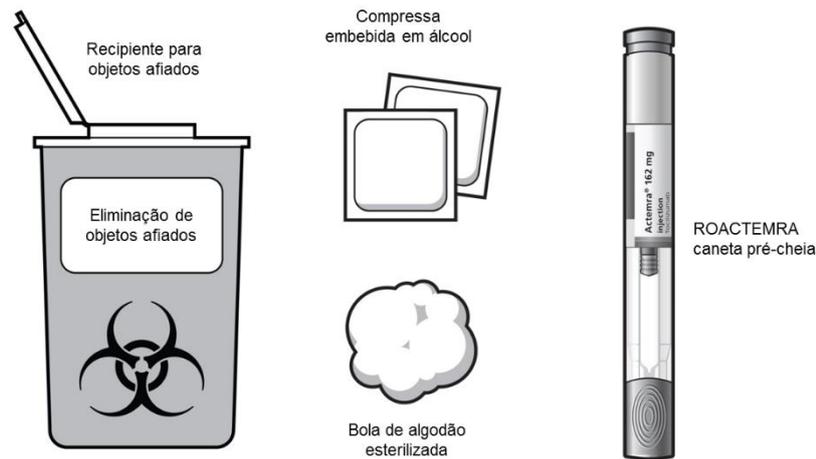


Figura B

Passo 1. Preparação para uma Injeção de RoActemra

Encontre um local confortável com uma superfície de trabalho limpa e plana.

- Tire a embalagem que contém a caneta pré-cheia do frigorífico.
- Se estiver a abrir a embalagem pela primeira vez, verifique que se encontra adequadamente selada. **Não** utilize a caneta pré-cheia se a embalagem parecer que já foi aberta.
- Verifique se a embalagem da caneta pré-cheia não se encontra danificada. **Não** utilize RoActemra caneta pré-cheia se a embalagem parecer danificada.
- **Verifique a data de validade na embalagem da caneta pré-cheia. Não** utilize a caneta pré-cheia se a data de validade já passou, porque poderá não ser seguro utilizar.
- Abra a embalagem e retire 1 caneta pré-cheia de utilização única de RoActemra.
- Volte a colocar as canetas pré-cheia remanescentes na embalagem no frigorífico.
- **Verifique a data de validade de RoActemra caneta pré-cheia (Ver Figura A). Não** utilize se a data de validade já passou, porque poderá não ser seguro utilizar. Se a data de validade já tiver sido ultrapassada, elimine cuidadosamente a caneta pré-cheia no recipiente para objetos afiados e vá buscar uma nova caneta pré-cheia.
- **Verifique se a caneta pré-cheia não se encontra danificada.** Não utilize a caneta pré-cheia se parecer danificada ou se acidentalmente deixar cair a caneta pré-cheia.
- Coloque a caneta pré-cheia numa superfície limpa e plana e permita que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente durante cerca de 45 minutos, para esta aquecer. Se a caneta pré-cheia não atingir a temperatura ambiente, isto poderá causar desconforto na injeção e poderá levar mais tempo a injetar.
 - **Não** acelere o processo de aquecimento de qualquer outro modo, tal como utilizando o microondas ou colocando a caneta pré-cheia em água morna
 - **Não** deixe a caneta pré-cheia a aquecer à luz direta do sol.

Não remova a tampa verde enquanto permite que o seu RoActemra caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente.

- Segure o seu RoActemra caneta pré-cheia com a tampa verde a apontar para baixo (**Ver Figura C**).

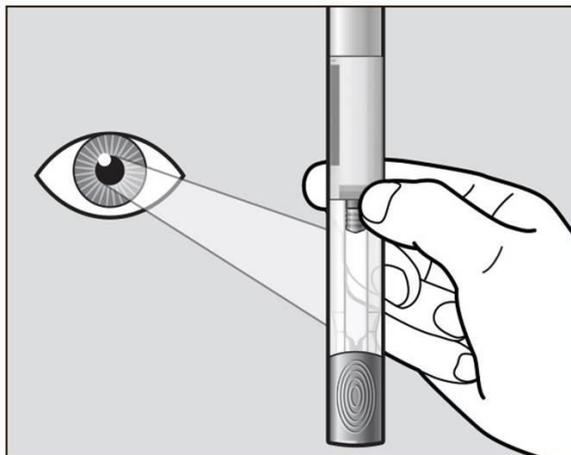


Figura C

- Olhe para a Área da janela. Examine o líquido de RoActemra caneta pré-cheia (**Ver Figura C**). Deverá ser límpido e incolor a amarelado. **Não** injete RoActemra se o líquido estiver turvo, com cor alterada, ou se contiver aglomerados ou partículas dado que poderá não ser seguro utilizar. Elimine cuidadosamente a caneta pré-cheia num recipiente para objetos afiados e vá buscar uma nova caneta pré-cheia.
- Lave bem as suas mãos com sabão e água.

Passo 2. Escolha e Prepare um Local para a Injeção

Escolha um Local para a Injeção

- Os locais recomendados para a injeção são a frente da sua coxa ou o seu abdómen, exceto na área de cinco centímetros (5 cm) à volta do umbigo (**ver Fig. D**).
- A área externa da parte superior do braço também pode ser utilizada se a injeção for administrada por um cuidador. Não tente administrar a si mesmo na área da parte superior do braço (**Ver Figura D**).

Alternar o Local da Injeção

- Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos a 2,5 cm da área que usou na injeção anterior.
- Não dê a injeção em sinais, cicatrizes, nódoas negras, ou em áreas onde a pele está sensível, vermelha, dura ou onde não está intacta.

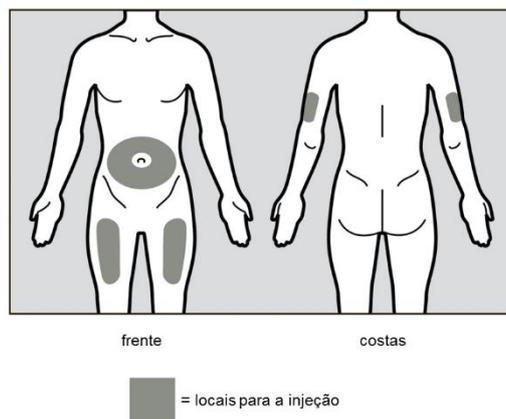


Figura D

Preparar o Local da Injeção

- Para reduzir o risco de infecção, limpe com um movimento circular o local da injeção com uma compressa embebida em álcool e deixe secar. **Não** toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.
- **Não** ventile ou sopre sobre a área limpa.

Passo 3. Injete RoActemra

- Segure firmemente RoActemra caneta pré-cheia com uma mão. Rode e retire a tampa verde com a outra mão (**Ver Figura E**). A tampa verde contém um tubo de metal folgado.
- Se não conseguir remover a tampa verde, peça ajuda a um cuidador ou contacte o seu profissional de saúde.

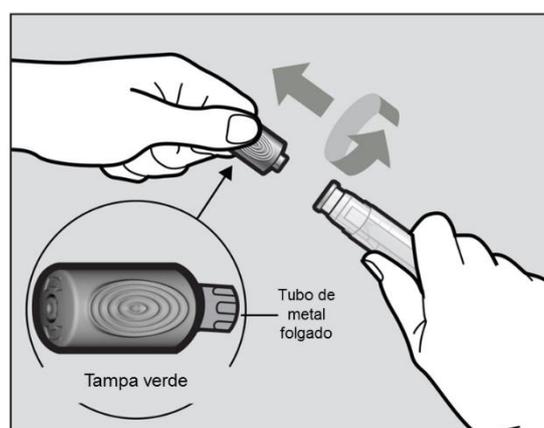


Figura E

Importante: Não toque na proteção da agulha que está localizada na ponta da caneta pré-cheia abaixo da área da Janela (ver Figura A), para evitar um ferimento acidental com a agulha.

- Elimine a tampa verde num recipiente para objetos afiados.
- Após remover a tampa verde, a caneta pré-cheia está pronta a utilizar. Se a caneta pré-cheia não for utilizada em 3 minutos após a remoção da tampa, a caneta pré-cheia deve ser eliminada no recipiente para objetos afiados e deve ser utilizada uma nova caneta pré-cheia.
- Nunca volte a colocar a tampa verde após a remover.

- Segure confortavelmente, pela parte superior, a caneta pré-cheia com 1 mão, de modo a que consiga ver a área da Janela da caneta pré-cheia (**Ver Figura F**).

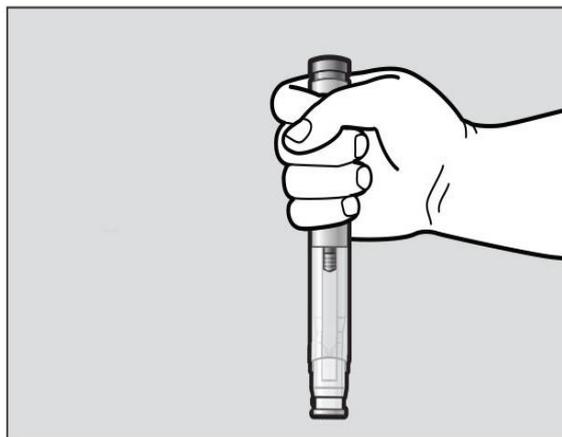


Figura F

- Utilize a sua outra mão para fazer suavemente uma prega na pele que limpou, de modo a preparar um local de injeção firme (**Ver Figura G**). A caneta pré-cheia requer um local de injeção firme para uma ativação apropriada.
- Fazer uma prega na pele é importante para assegurar que injeta sob a pele (no tecido adiposo) mas não mais profundamente (no músculo). A injeção no músculo poderia causar uma injeção desconfortável.

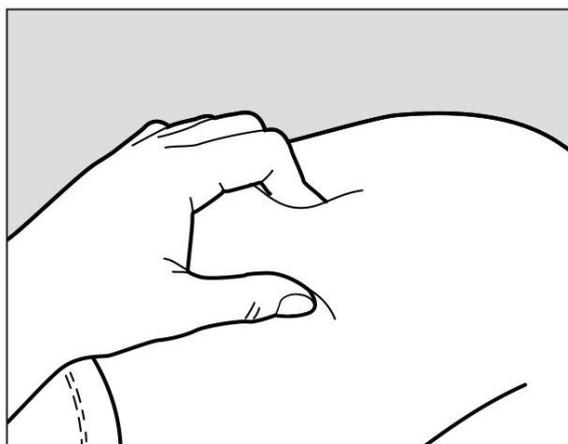


Figura G

- **Não** carregue ainda no botão de ativação verde.
- Coloque a proteção da agulha da caneta pré-cheia contra a sua prega de pele num ângulo de 90° (**Ver Figura H**).
- É importante que utilize o ângulo correto, de modo a assegurar que o medicamento é administrado debaixo da pele (no tecido adiposo), ou então a injeção pode ser dolorosa e o medicamento não funcionar.

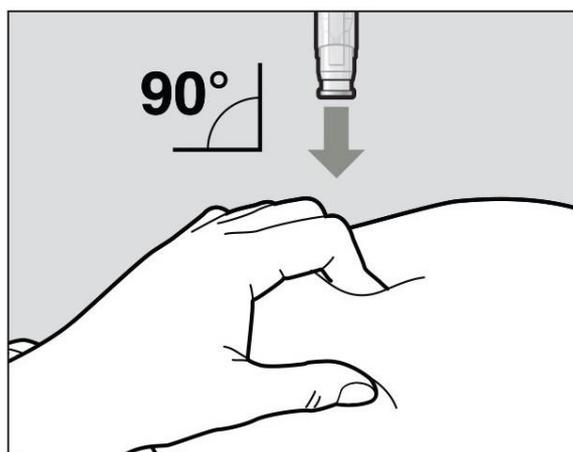


Figura H

- Para utilizar a caneta pré-cheia, primeiro tem que desbloquear o botão de Ativação verde.
- Para o desbloquear, empurre firmemente a caneta pré-cheia contra a sua prega de pele até que a proteção da agulha fique completamente recolhida (**Ver Figura I**).

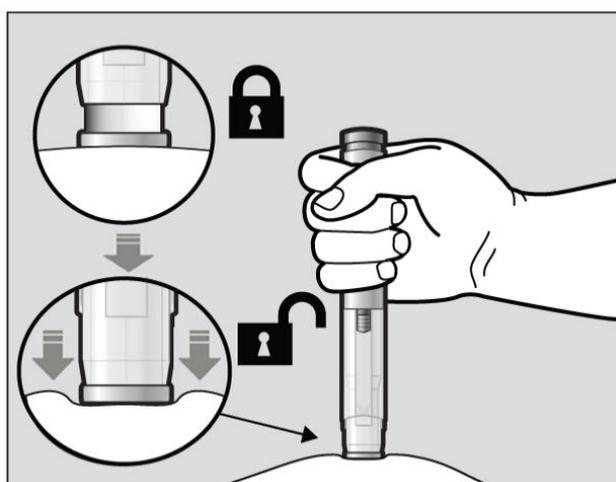


Figura I

- Mantenha a proteção da agulha recolhida.
- Se não mantiver a proteção da agulha completamente empurrada contra a pele, o botão de Ativação verde não irá funcionar.
- Continue a fazer a prega na pele enquanto mantém a caneta pré-cheia no local.
- Carregue no botão de Ativação verde para iniciar a injeção. Um som de “click” indica o início da injeção. Mantenha o botão verde pressionado e continue a segurar com firmeza a caneta pré-cheia contra a sua pele (**Ver Figura J**). Se não conseguir iniciar a injeção, peça ajuda de um cuidador ou contacte o seu profissional de saúde.

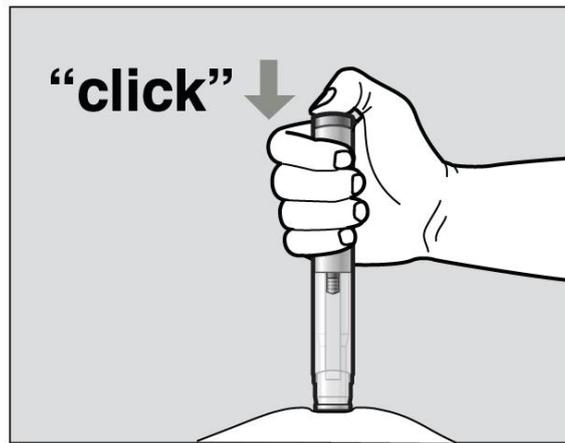


Figura J

- O indicador púrpura irá mover-se ao longo da área da Janela durante a injeção (**Ver Figura K**).
- Observe o indicador púrpura até que pare de se mover, de modo a assegurar que toda a dose de medicação é injetada.

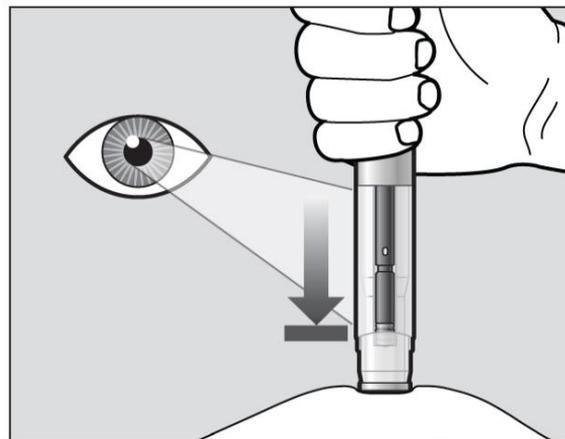


Figura K

- A injeção pode demorar até **10 segundos**.
- Pode ouvir um segundo “click” durante a injeção mas deve continuar a segurar com firmeza a caneta pré-cheia contra a sua pele até que o indicador púrpura deixe de se mover.
- Quando o indicador púrpura deixar de se mover, liberte o botão verde. Levante a caneta pré-cheia de imediato do local da injeção, num ângulo de 90°, para remover a agulha da pele. A capa da agulha sairá e voltará ao local cobrindo a agulha (**Ver Figura L**).

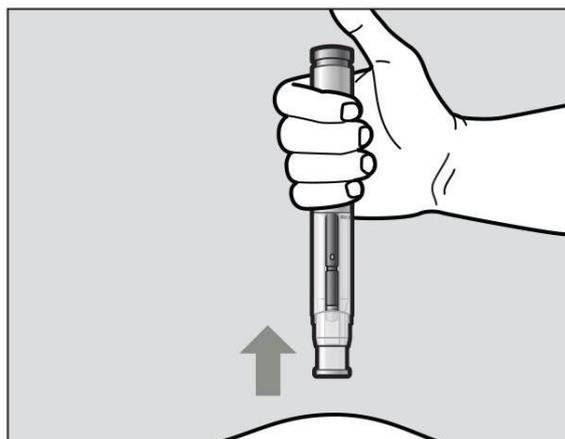


Figura L

- Verifique a área da Janela para ver se se encontra preenchida pelo indicador púrpura (**Ver Figura L**).
- Se a área da Janela não se encontrar preenchida pelo indicador púrpura, então:
 - A capa da agulha não deve ter fechado. **Não** toque na capa da agulha da caneta pré-cheia, porque pode picar-se na agulha. Se a agulha não se encontrar coberta, coloque cuidadosamente a caneta pré-cheia no recipiente para objetos afiados de modo a evitar qualquer ferimento com a agulha.
 - Pode não ter recebido a dose completa de RoActemra. **Não** tente re-utilizar a caneta pré-cheia. Não repita a injeção com outra caneta pré-cheia. Peça ajuda ao seu prestador de cuidados de saúde.

Após a Injeção

- Pode ocorrer um pequeno sangramento no local da injeção. Pode pressionar o local da injeção com uma bola de algodão ou uma gaze.
- **Não** esfregue o local da injeção.
- Se necessário, pode cobrir o local da injeção com um pequeno penso.

Passo 4. Eliminar a caneta pré-cheia

- RoActemra caneta pré-cheia não deve ser reutilizado.
- Coloque a caneta pré-cheia usada no seu recipiente para objetos afiados (ver “**Como eliminar as canetas pré-cheias usadas?**“)
- **Não** volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia.
- **Se a sua injeção for administrada por outra pessoa, esta pessoa também deve ter cuidado ao remover a caneta pré-cheia e a eliminá-la para evitar ferimentos acidentais com a agulha e transmissão de infeções.**

Como eliminar canetas pré-cheias usadas?

- Após a utilização, coloque imediatamente o seu RoActemra caneta pré-cheia usado e a tampa verde num recipiente para objetos afiados (**Ver Figura M**).
- **Não deite fora (elimine) a caneta pré-cheia e a tampa verde no seu lixo doméstico e não as recicle.**



Figura M

- Elimine o recipiente cheio, de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.
- Mantenha sempre o recipiente não perfurável fora da vista e do alcance das crianças.

Manter RoActemra caneta pré-cheia e recipiente de eliminação fora do alcance das crianças.

Registe a sua injeção

- Escreva a data, hora, e o local específico do seu corpo onde administrou a injeção. Pode também ser útil escrever quaisquer questões ou preocupações sobre a injeção para que possa perguntar ao seu prestador de cuidados de saúde.

Se tiver questões ou preocupações sobre o seu RoActemra caneta pré-cheia, fale com o seu prestador de cuidados de saúde que conheça RoActemra.