

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține tocilizumab* 20 mg.

Fiecare flacon conține tocilizumab* 80 mg în 4 ml (20 mg/ml).

Fiecare flacon conține tocilizumab* 200 mg în 10 ml (20 mg/ml).

Fiecare flacon conține tocilizumab* 400 mg în 20 ml (20 mg/ml).

* anticorp monoclonal umanizat IgG1 anti-receptor uman al interleukinei-6 (IL-6), obținut prin tehnologie ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 80 mg conține sodiu 0,10 mmoli (2,21 mg).

Fiecare flacon a 200 mg conține sodiu 0,20 mmoli (4,43 mg).

Fiecare flacon a 400 mg conține sodiu 0,39 mmoli (8,85 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, RoActemra poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că RoActemra scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

RoActemra este indicat pentru tratamentul bolii Coronavirus 2019 (COVID-19) la adulții cărora li se administrează corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică.

RoActemra este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartriculară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

RoActemra este indicat pentru tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (*chimeric antigen receptor T cell*, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, COVID-19, AIJs, AIJp sau SEC.

Tuturor pacienților tratați cu RoActemra trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Doze

Pacienții cu PR

Doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de patru săptămâni.

Pentru persoanele cu greutate corporală peste 100 kg, nu sunt recomandate doze mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 5.2).

În studiile clinice nu au fost evaluate doze mai mari de 1,2 g (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiune |
|--|---|
| > 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN) | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce doza de RoActemra la 4 mg/kg sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe tratamentul cu 4 mg/kg sau 8 mg/kg, după cum este adecvat clinic. |
| > 3 până la 5 x față de LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4). | Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN Pentru creșteri persistente > 3 x LSN, tratamentul cu RoActemra se oprește. |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu RoActemra, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$.

| Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$) | Acțiune |
|--|---|
| NAN > 1 | Menținerea dozei. |
| NAN între 0,5 și 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > $1 \times 10^9/l$, se reîncepe tratamentul cu RoActemra la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu l$) | Acțiune |
|--|---|
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > $100 \times 10^3/\mu l$, se reîncepe tratamentul cu RoActemra la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

Pacienți cu COVID-19

Pentru tratamentul COVID-19, schema terapeutică recomandată la pacienții tratați cu corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică este reprezentată de administrarea unei singure perfuzii intravenoase, pe parcursul a 60 de minute, cu doza de 8 mg/kg, vezi pct. 5.1. Dacă semnele sau simptomele clinice se agravează sau nu se ameliorează după prima doză, se poate administra o perfuzie suplimentară cu RoActemra 8 mg/kg. Intervalul dintre cele două perfuzii trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

La persoanele a căror greutate corporală este mai mare de 100 kg, dozele care depășesc 800 mg per perfuzie nu sunt recomandate (vezi pct. 5.2).

Administrarea RoActemra nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 care prezintă unul dintre următoarele rezultate anormale ale testelor de laborator:

| <u>Tipul analizei de laborator</u> | <u>Valori de laborator</u> | <u>Acțiune</u> |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| Enzime hepatice | $\geq 10 \times \text{LSN}$ | Nu se recomandă administrarea de RoActemra. |
| Număr absolut de neutrofile | $< 1 \times 10^9/l$ | |
| Număr de trombocite | $< 50 \times 10^3/\mu l$ | |

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) (adulți și copii și adolescenți)

Doza recomandată pentru tratamentul SEC, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 60 de minute, este de 8 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. RoActemra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi.

Dacă nu se observă nicio îmbunătățire clinică a semnelor și simptomelor SEC după prima doză, pot fi administrate până la maximum 3 doze suplimentare de RoActemra. Intervalul de timp dintre dozele consecutive trebuie să fie de cel puțin 8 ore. Nu se recomandă administrarea de doze care depășesc 800 mg de perfuzie la pacienții cu SEC.

Pacienții cu SEC sever sau care pune în pericol viața prezintă frecvent citopenii sau valori ALT sau AST crescute pe fondul malignității asociate, anterior chimioterapiei de limfodepleție sau apariției SEC.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutății corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutății corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Siguranța și eficacitatea RoActemra administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJs, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza concomitentă de MTX și/sau alte medicații trebuie modificată sau administrarea acesteia oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiuni |
|-----------------------------------|--|
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x față de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN. |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

| Valori de laborator (celule x 10 ⁹ /l) | Acțiune |
|--|--|
| NAN > 1 | Se menține doza. |
| NAN între 0,5 și 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl) | Acțiune |
|---|---|
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Date clinice sunt insuficiente pentru a evalua impactul reducerii dozei de tocilizumab la pacienții cu AIJs, care au prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator.

Datele disponibile arată că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătățire în acest interval de timp.

Pacienții cu AIJp

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, sau de 10 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutății corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutății corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Siguranța și eficacitatea RoActemra administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJp, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau alte medicații trebuie modificată sau administrarea acestuia oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJp, decizia de întrerupere a administrării

tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiune |
|-----------------------------------|--|
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x față de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN. |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

| Valori de laborator (celule x 10 ⁹ /l) | Acțiune |
|--|--|
| NAN > 1 | Se menține doza. |
| NAN între 0,5 și 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl) | Acțiune |
|---|---|
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Reducerea dozei de tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienții cu AIJp.

Datele disponibile arată că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătățire în acest interval de timp.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici > 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Mod de administrare

La pacienții cu PR, AIJs, AIJp, SEC și COVID-19, după diluare, RoActemra trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră.

Pacienții cu PR, AIJs, AIJp, SEC și COVID-19 cu greutate ≥ 30 kg

RoActemra trebuie diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate < 30 kg

RoActemra trebuie diluat până la un volum final de 50 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Dacă apar semne și simptome ale unei reacții legate de perfuzie, se reduce viteza de perfuzare sau se oprește perfuzia și se administrează imediat medicamente adecvate/tratament de susținere, vezi pct. 4.4.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, severe, cu excepția COVID-19 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie clar înregistrată.

Pacienții cu PR, AIJp și AIJs

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv RoActemra, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8, Reacții adverse). Tratamentul cu RoActemra nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de RoActemra trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea RoActemra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predis pune la infecții.

La pacienții care urmează tratament biologic, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, asociate cu supresia reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumabului asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofililor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (incluzând copiii mai mici cu AIJs sau AIJp care pot să comunice mai greu simptomele lor) și părinții/reprezentanți legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome ce sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, pacienții cu PR, AIJs și AIJp trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu RoActemra. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu RoActemra. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu RoActemra apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții cu PR care au urmat tratamentul cu RoActemra (vezi pct. 4.8). RoActemra trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcerare intestinală sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei ce poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea perfuziei cu RoActemra (vezi pct. 4.8). Astfel de reacții pot fi mai severe și potențial letale la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate în timpul perfuziilor administrate anterior, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. În cazul apariției reacțiilor anafilactice în timpul tratamentului cu RoActemra, trebuie să fie disponibil un tratament adecvat pentru administrare imediată. Dacă apare o reacție anafilactică sau alte reacții de hipersensibilitate grave/reacții grave asociate perfuziei, administrarea de RoActemra trebuie oprită imediat și tratamentul cu RoActemra trebuie întrerupt definitiv.

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

Tratamentul cu RoActemra, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice, prin urmare se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu RoActemra la pacienții cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu RoActemra au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a valorilor crescute a fost observată atunci când RoActemra, a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu RoActemra, au fost observate cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea RoActemra la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times$ LSN. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu PR, AIJp și AIJs, având valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times$ LSN.

La pacienții cu PR, AIJs și AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întreruperarea tratamentului cu RoActemra, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Pentru creșteri ale valorilor ALT sau AST $> 3-5 \times$ LSN, confirmate prin teste repetate, tratamentul cu RoActemra trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu RoActemra, dacă aceștia prezintă un număr absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu RoActemra la pacienți cu număr scăzut de

trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu PR, AIJp și AIJs, care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu RoActemra efectuate până în prezent, nu a existat o asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

La pacienții cu PR, neutrofilele și trombocitele trebuie să fie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN și a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienții cu AIJs și AIJp, neutrofilele și trombocitele trebuie să fie monitorizate în momentul celei de-a doua perfuzii și ulterior, conform cu regulile de bună practică în studiul clinic, vezi pct. 4.2.

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiante.

La pacienții cu PR, AIJs și AIJp, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu RoActemra. Pacienții trebuie instruiți în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu RoActemra.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate simultan cu RoActemra deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu RoActemra și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficace atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea tratamentului cu RoActemra, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJs și AIJp, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului cu RoActemra trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

Asocierea cu antagoniști ai TNF

Nu există experiență în utilizarea RoActemra cu antagoniști ai TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR, AIJs sau AIJp. Nu se recomandă administrarea RoActemra în asociere cu alte medicamente biologice.

Sodiu

Acest medicament conține 1,17 mmoli (sau 26,55 mg) sodiu pentru o doză maximă de 1200 mg. A se ține cont la pacienții care urmează o dietă hiposodată controlată. Doze sub 1025 mg din acest medicament conțin mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conțin sodiu”.

Pacienți cu COVID-19

- Eficacitatea RoActemra nu a fost stabilită în tratamentul COVID-19 la pacienții care nu prezintă valori crescute ale PCR, vezi pct. 5.1.
- RoActemra nu trebuie administrat la pacienții cu COVID-19 care nu sunt tratați cu corticosteroizi sistemici, deoarece la acest subgrup nu poate fi exclusă o creștere a mortalității, vezi pct. 5.1.

Infecții

La pacienții cu COVID-19, RoActemra nu trebuie administrat în cazul în care aceștia au concomitent oricare altă infecție activă severă. Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea RoActemra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu, diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predis pune la infecții.

Hepatotoxicitate

Pacienții spitalizați cu COVID-19 pot avea valori serice crescute ale ALT sau AST. Insuficiența multiorgan cu implicare hepatică este recunoscută ca o complicație severă a COVID-19. Decizia de a administra tocilizumab trebuie să țină cont de balanța între beneficiul potențial al tratării COVID-19 și riscurile potențiale ale tratamentului acut cu tocilizumab. La pacienții cu COVID-19 cu valori serice ale ALT sau AST crescute peste 10 x LSN, nu se recomandă administrarea tratamentului cu RoActemra. La pacienții cu COVID-19, valorile serice ale ALT/AST trebuie monitorizate în conformitate cu practicile clinice standard.

Tulburări hematologice

Nu se recomandă administrarea tratamentului la pacienții cu COVID-19 care au dezvoltat valori ale NAN < 1 x 10⁹ /l sau cu număr de trombocite < 50 x 10³ /μl. Valorile neutrofilelor și ale trombocitelor trebuie monitorizate în conformitate cu practicile clinice standard, vezi pct. 4.2.

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de tocilizumab 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este tocilizumab.

Studiile *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumabului asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului lung de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tocilizumab la femeile gravide. Un studiu la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrio-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

RoActemra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la excreția tocilizumabului în laptele animalelor. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu RoActemra, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

RoActemra are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, amețeli)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent (care au apărut la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu DMARD pentru PR, AIJs, AIJp și SEC) au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecții grave, complicații ale diverticulitei și reacții de hipersensibilitate.

Cele mai frecvente RA raportate (apărute la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu tocilizumab pentru COVID-19) au fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice, constipația și infecția tractului urinar.

RA apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a RoActemra, pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($> 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pacienții cu PR

Profilul de siguranță al administrării tocilizumabului a fost studiat în cadrul a 4 studii placebo controlate (studiile II, III, IV și V), un studiu MTX controlat (studiul I) și perioadele lor de extensie (vezi pct. 5.1).

Perioada controlată dublu-orb a fost de 6 luni în patru studii clinice (studiile I, III, IV și V) și de până la 2 ani într-un studiu clinic (studiul II). În studiile clinice controlate, dublu-orb, la 774 de pacienți s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populația expusă pe termen lung a inclus toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor. Din cei 4009 de pacienți ai acestei populații, 3577 au fost tratați cel puțin 6 luni, 3296 cel puțin un an, 2806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1222 timp de 3 ani.

Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienții cu PR care au urmat tratament cu tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu MTX sau alte DMARD în perioada controlată dublu-orb (sau în perioada ulterioară punerii pe piață).

| Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe | Categoriile de frecvență, cu termenii preferați | | | |
|--|---|--|--------------------------|---|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
| Infecții și infestări | Infecții ale tractului respirator superior | Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster | Diverticulită | |
| Tulburări hematologice și limfatice | | Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3} |
| Tulburări endocrine | | | Hipotiroidism | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hipercolesterolemie* | | Hipertrigliceridemie | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee, amețeli | | |
| Tulburări oculare | | Conjunctivită | | |
| Tulburări vasculare | | Hipertensiune arterială | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Tuse, dispnee | | |
| Tulburări gastro-intestinale | | Durere abdominală, ulcerații bucale, gastrită | Stomatită, ulcer gastric | |
| Tulburări hepatobiliare | | | | Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficiență hepatică |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson ³ |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | Nefrolitiază | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | Edeme periferice, reacții de hipersensibilitate | | |
| Investigații diagnostice | | Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creșterea bilirubinemiei totale* | | |

* Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct. 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la TCZ în studiile clinice.

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienți-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul tratat cu placebo și DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a infecțiilor în grupul tratat cu RoActemra a fost de 108 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienți-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu placebo și DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab și 1,5 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populației expuse pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, incluzând candidoza, aspergiloza, coccidioidomicoza și infecția cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie și artrită bacteriană. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (incluzând pneumonita și fibroza pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale asociate cu tocilizumab, au fost descrise inițial ca fiind complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale joase, fistule și abcese.

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9% din pacienții din grupul tocilizumab 8 mg/kg și DMARD și la 5,1% din pacienții din grupul tratat cu placebo și DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate până în 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (au apărut la un total de 8 din 4009 pacienți, 0,2%) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienți (1,4%) din cei 4009 pacienți tratați cu tocilizumab. Aceste reacții au fost observate, în general în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni au fost testați un număr de 2876 pacienți pentru a verifica prezența anticorpilor anti-tocilizumab. Din 46 de pacienți (1,6%) care au dezvoltat anticorpi anti-tocilizumab, 6 au prezentat reacții de hipersensibilitate asociate, semnificative din punct de vedere medical, din care 5 au întrerupt tratamentul permanent. Treizeci de pacienți (1,1%) au dezvoltat anticorpi neutralizanți.

Valori hematologice anormale:

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor NAN < $1 \times 10^9/l$ a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub $0,5 \times 10^9/l$ au fost raportate la 0,3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1,7% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori > 3 x LSN au fost observate la 2,1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori > 5 x LSN au fost observate la 0,7% dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie și la 1,4% dintre pacienții tratați cu tocilizumab și DMARD, majoritatea dintre aceștia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2%. Un total de 5,8% dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la 2 x LSN și 0,4% au avut o creștere la valori > 2 x LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu RoActemra au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2$ mmol/l, iar 15% dintre pacienți creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Malignitate

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Reacții adverse cutanate

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Pacienți cu COVID-19

Evaluarea siguranței RoActemra în indicația COVID-19 s-a bazat pe 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511). Un total de 974 de pacienți au fost expuși la RoActemra în aceste studii. Colectarea datelor de siguranță din studiul RECOVERY a fost limitată și nu este prezentată aici.

Următoarele reacții adverse, enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe în Tabelul 2, au fost stabilite din evenimentele care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții tratați cu RoActemra și mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo din populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511.

Tabel 2: Lista reacțiilor adverse¹ identificate din populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile clinice efectuate cu RoActemra la pacienții cu COVID-19²

| Clasificarea MedDRA Aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente |
|---|-------------------------|---|
| Infecții și infestări | | Infecții ale tractului urinar |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | Hipopotasemie |
| Tulburări psihice | | Anxietate, insomnie |
| Tulburări vasculare | | Hipertensiune arterială |
| Tulburări gastro-intestinale | | Constipație, diaree, greață |
| Tulburări hepatobiliare | | Creșterea a valorilor serice ale transaminazelor hepatice |

¹ Pacienții sunt numărați o dată pentru fiecare categorie, indiferent de numărul de reacții

² Include reacțiile adjuocate raportate în studiile WA42511, WA42380 și ML42528

Descrierea reacțiilor adverse selectate la medicamente

Infecții

În populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile ML42528, WA42380 și WA42511, ratele de infecție/evenimentele grave de infecție au fost echilibrate între pacienții cu COVID-19 care au primit tocilizumab (30,3%/18,6%, n=974), comparativ cu placebo (32,1%/22,8%, n=483).

Profilul de siguranță observat în grupul inițial de tratament cu corticosteroizi sistemici a fost în concordanță cu profilul de siguranță al tocilizumab din populația generală, prezentat în Tabelul 2. În acest subgrup, infecțiile și infecțiile grave au apărut la 27,8% și 18,1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab i.v. și la 30,5% și, respectiv, 22,9% dintre pacienții tratați cu placebo.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

Incidența rezultatelor anormale ale testelor de laborator a fost în general similară între pacienții cu COVID-19 care au primit una sau două doze de RoActemra i.v., comparativ cu cei care au primit placebo în studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu câteva excepții. Scăderile numărului de trombocite și neutrofile și creșterile ALT și AST au fost mai frecvente în rândul pacienților cărora li sa administrat RoActemra i.v., comparativ cu placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți cu AIJs și AIJp

Profilul de siguranță al administrării tocilizumabului la copiii și adolescenții este rezumat mai jos, la punctele referitoare la AIJp și AIJs. În general, RA la pacienții cu AIJp și AIJs au fost similare ca și clasificare cu cele observate la pacienții cu PR, vezi pct. 4.8.

RA la pacienții cu AIJp și AIJs tratați cu tocilizumab sunt enumerate și prezentate în Tabelul 3, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RA are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 3: Lista RA apărute la pacienții cu AIJs sau AIJp, incluși în studiile clinice, cărora li s-a administrat tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu MTX

| Clasificare MedDRA pe ASO | Termen preferat (TP) | Frecvență | | |
|--|---|------------------|---------------------------------------|---------------------|
| | | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Infecții și infestări | | | | |
| | Infecții ale tractului respirator superior | AIJp, AIJs | | |
| | Rinofaringită | AIJp, AIJs | | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | | | |
| | Cefalee | AIJp | AIJs | |
| Tulburări gastro-intestinale | | | | |
| | Greață | | AIJp | |
| | Diaree | | AIJp, AIJs | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | | |
| | Reacții asociate perfuziei | | AIJp ¹ , AIJs ² | |
| Investigații diagnostice | | | | |
| | Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice | | AIJp | |
| | Scădere a numărului de neutrofile | AIJs | AIJp | |
| | Scădere a numărului de trombocite | | AIJs | AIJp |
| | Valori crescute ale colesterolului | | AIJs | AIJp |

1. Reacțiile asociate perfuziei la pacienții cu AIJp au inclus, dar nu au fost limitate la, cefalee, greață și hipotensiune arterială.

2. Reacțiile asociate perfuziei la pacienții cu AIJs au inclus, dar nu au fost limitate la, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie și cefalee.

Pacienții cu AIJp

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a RoActemra a fost studiat la 188 de pacienți cu AIJp, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Expunerea totală a pacienților a fost de 184,4 pacienți-ani. Frecvența RA la pacienții cu AIJp este prezentată în Tabelul 3. Tipurile de RA observate la pacienții cu AIJp au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs, vezi pct. 4.8. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, raportările de rinofaringită, cefalee, greață sau număr scăzut de neutrofile au fost mai frecvente la pacienții cu AIJp. Raportările de creștere a valorilor colesterolului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu AIJp, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

Incidența infecțiilor la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab a fost de 163,7 per 100 pacienți-ani. Cele mai frecvente evenimente observate au fost rinofaringita și infecții ale tractului respirator superior. Incidența infecțiilor grave a fost numeric mai mare la pacienții cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg (12,2 evenimente per 100 pacienți-ani), comparativ cu pacienții cu greutate ≥ 30 kg, tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (4,0 evenimente per 100 pacienți-ani). De asemenea, incidența infecțiilor care au condus la întreruperea dozei a fost numeric mai mare la pacienții cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg (21,4%), comparativ cu pacienții cu greutate ≥ 30 kg, tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (7,6%).

Reacții asociate perfuziei

La pacienții cu AIJp, reacțiile asociate perfuziei sunt definite ca fiind totalitatea evenimentelor apărute în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. La nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, 11 pacienți (5,9%) au prezentat reacții asociate perfuziei în timpul administrării perfuziei, iar 38 de pacienți (20,2%) au prezentat un eveniment în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. Cele mai frecvente evenimente apărute în timpul administrării perfuziei au fost cefaleea, greața și hipotensiunea arterială, iar cele apărute în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei au fost amețea și hipotensiunea arterială. În general, reacțiile adverse observate în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei, au fost de aceeași natură cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs, vezi pct. 4.8.

Nu au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab și care să necesite întreruperea tratamentului.

Imunogenitate

Un pacient din grupul de pacienți cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg a dezvoltat anticorpi anti-tocilizumab, fără a prezenta o reacție de hipersensibilitate, acesta fiind ulterior retras din studiul clinic.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 3,7% dintre pacienți.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, reducerea numărului de trombocite la valori $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1% dintre pacienți, fără evenimente hemoragice asociate.

Creșterea valorilor transaminazelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times$ LSN la 3,7% și, respectiv la < 1% dintre pacienți.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator, pe durata studiului WA19977, cu RoActemra administrat intravenos, 3,4% și 10,4% dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la ≥ 130 mg/dL, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la ≥ 200 mg/dL, oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Pacienții cu AIJs

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a RoActemra a fost studiat la 112 pacienți cu AIJs cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani. În faza controlată a studiului dublu-orb cu durata de 12 săptămâni, unui număr de 75 de pacienți li s-a administrat tratament cu tocilizumab (8 mg/kg sau 12 mg/kg în funcție de greutatea corporală). După 12 săptămâni sau în momentul trecerii la RoActemra, din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza de extensie deschisă a studiului.

În general, RA la pacienții cu AIJs au fost similare ca și clasificare cu cele observate la pacienții cu PR, vezi pct. 4.8. Frecvența RA la pacienții cu AIJs este prezentată în Tabelul 3. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, la pacienții cu AIJs au fost raportate mai frecvent rinofaringita, scăderea numărului de neutrofile, creșterea valorilor transaminazelor hepatice și diareea. Raportările de creștere a colesterolului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu AIJs, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu RoActemra administrat intravenos, a fost de 344,7 evenimente per 100 pacienți-ani și de 287,0 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul care a primit placebo. În faza de extensie deschisă a studiului (Partea a II-a), incidența generală a infecțiilor a rămas similară la 306,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu RoActemra administrat intravenos, a fost de 11,5 evenimente per 100 pacienți-ani. La un an în faza de extensie deschisă a studiului, incidența generală a infecțiilor grave a rămas stabilă la 11,3 evenimente per 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR, adăugându-se varicela și otita medie.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei sunt definite ca fiind toate evenimentele apărute în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, 4% din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab au prezentat evenimente care au apărut în timpul administrării perfuziei. Un eveniment (angioedem) a fost considerat grav și care a pus viața în pericol, iar tratamentul utilizat în studiul clinic a fost întrerupt pentru acest pacient.

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, 16% din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab și 5,4% din pacienții din grupul care a primit placebo au prezentat un eveniment în decurs de 24 de ore de la perfuzie. În grupul tratat cu tocilizumab, evenimentele au inclus, dar nu au fost limitate la, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie și cefalee. Unul dintre aceste evenimente, urticaria, a fost considerat grav.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab care au necesitat întreruperea tratamentului la 1 pacient din cei 112 pacienți (< 1%) tratați cu tocilizumab în timpul perioadei controlate și până la includerea în studiul clinic deschis.

Imunogenitate

Toți cei 112 pacienți au fost testați inițial pentru a verifica prezența anticorpilor anti-tocilizumab. Doi pacienți au dezvoltat anticorpi anti-tocilizumab iar unul dintre acești pacienți a prezentat o reacție de hipersensibilitate care a determinat retragerea acestuia din studiul clinic. Incidența formării anticorpilor anti-tocilizumab ar putea fi subestimată din cauza interferenței tocilizumabului cu metoda și concentrația mai mare a medicamentului observată la copii comparativ cu adulții.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 7% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab, iar la cei din grupul care a primit placebo nu a apărut nicio scădere.

În faza de extensie deschisă a studiului, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 15% dintre pacienții tratați cu tocilizumab.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, reducerea numărului de trombocite la valori $\leq 100 \times 10^3 /\mu l$ a apărut la 3% dintre pacienții care au primit placebo și la 1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab.

În faza de extensie deschisă a studiului, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ a apărut la 3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab, fără evenimente hemoragice asociate.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 5% și, respectiv 3% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab și la 0% dintre pacienții din grupul care au primit placebo.

În faza de extensie deschisă a studiului, creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 12% și, respectiv 4% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab.

Imunoglobulina G

Nivelurile de IgG scad în timpul tratamentului. La un anumit moment al studiului, la 15 pacienți a apărut o scădere la limita inferioară a valorii normale.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni (studiul WA18221), 13,4% și respectiv 33,3% dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dL}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dL}$ oricând pe perioada tratamentului de studiu.

În faza de extensie deschisă a studiului (studiul WA18221), 13,2% și respectiv 27,7% dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dL}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dL}$ oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Pacienți cu SEC

Siguranța tocilizumabului la pacienții cu SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice, în care au fost tratați 51 de pacienți cu tocilizumab 8 mg/kg pe cale intravenoasă (12 mg/kg în cazul pacienților cu greutate corporală mai mică de 30 kg), în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari, pentru SEC indus de terapia cu CAR-T, sever sau care pune în pericol viața. Mediana dozelor de tocilizumab administrate (interval, 1-4 doze) a fost de 1 doză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu RoActemra. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși la care s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, deși a fost raportată apariția neutropeniei care a determinat limitarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu au fost observate cazuri de supradozaj la copii și adolescenți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: L04AC07.

Mecanismul de acțiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaste. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoza și neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu PR tratați cu tocilizumab, au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra reactanților de fază acută, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

La voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 3 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile inițiale în mod dependent de doză. Pacienții cu poliartrită reumatoidă au prezentat un model similar al numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu COVID-19, o doză de tocilizumab de 8 mg/kg administrată intravenos scade valorile PCR la nivelul valorilor din intervalul de valori normale începând cu ziua a 7-a.

Pacienții cu PR

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tocilizumabului în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii multicentrice, randomizate, dublu-orb. Studiile I până la V au înrolat pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) și care au avut cel puțin opt articulații dureroase și șase articulații inflamate la momentul inițial.

În Studiul I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III și V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni în asociere cu MTX, comparativ cu placebo și MTX. În Studiul IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo și alte DMARD. Criteriul final principal de evaluare pentru fiecare din aceste cinci studii a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67%) nu au fost tratați anterior cu MTX. Au fost administrate doze de 8 mg/kg de tocilizumab, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb pentru 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceștia s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul III a evaluat 623 pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul IV a evaluat 1220 pacienți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo, la interval de patru săptămâni în asociere cu doza stabilită de DMARD.

Studiul V a evaluat 499 pacienți care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu un inhibitor TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, în comparație cu grupul de control (Tabelul 4). În studiul I, superioritatea tocilizumabului 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor, pe termen lung I – V.

La pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienții din studiile I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienții tratați cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (o îmbunătățire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienții din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienți la 52 de săptămâni și 33% din pacienți la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile II, III și IV, procentul de pacienți care au realizat un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost semnificativ mai mare (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, respectiv 18% vs. 11%) în grupul de pacienți tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,03$). În mod asemănător, procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31% comparativ cu 16%) la pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD comparativ cu pacienții tratați cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,0001$).

Tabelul 4. Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

| Săptămăna | Studiul I AMBITION | | Studiul II LITHE | | Studiul III OPTION | | Studiul IV TOWARD | | Studiul 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 - Metotrexat
 PBO - Placebo
 DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala
 ** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

Răspuns clinic important

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiografic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX a fost menținută în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienții din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Tabelul 5. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

| | PBO + MTX (+ TCZ din săptămâna 24) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|---------------------------|--|------------------------------|
| Scorul Total Sharp-Genant | 1,13 | 0,29* |
| Scor de eroziune | 0,71 | 0,17* |
| Punctaj JSN | 0,42 | 0,12** |

PBO - Placebo
 MTX - Metotrexat
 TCZ - Tocilizumab
 JSN - Îngustarea spațiului articular
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX
 ** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85% dintre pacienți (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puțin, comparativ cu 67% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Această situație a rămas nemodificată după 2 ani de

tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienți (93%; n=271) nu au prezentat progresia afecțiunii între săptămâna 52 și săptămâna 104.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

La pacienții tratați cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI, chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistice ale scorului HAQ-DI, la pacienții tratați cu RoActemra, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut timp de până la 2 ani. La săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistice ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienților din brațul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție s.c. la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie i.v. la interval de 4 săptămâni. A fost observat un efect superior al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul inițial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) și pentru toate criteriile finale de evaluare secundare (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)

| | ADA + Placebo (i.v.) N = 162 | TCZ + Placebo (s.c.) N = 163 | valoarea $p^{(a)}$ |
|---|---|---|--------------------|
| Criteriu final de evaluare principal – Modificarea medie la săptămâna 24 față de momentul inițial | | | |
| DAS28 (media ajustată) | -1,8 | -3,3 | |
| Diferența medie ajustată (ÎI 95%) | | -1,5 (-1,8, -1,1) | < 0,0001 |
| Criteriile finale de evaluare secundare– Procentul de pacienți respondenți la săptămâna 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 |
| Răspuns ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Răspuns ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Răspuns ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^avaloarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare și pentru valorile inițiale ale criteriilor finale de evaluare continue

^bÎn cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacții adverse din brațul cu tocilizumab au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu tocilizumab a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestărilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de siguranță de laborator (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5%) din brațul cu tocilizumab și doi pacienți (1,2%) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8%) din brațul cu tocilizumab și cinci pacienți (3,1%) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu tocilizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

Pacienți cu PR în fază incipientă, care nu au fost tratați anterior cu MTX

Studiul clinic VII (WA19926), un studiu cu durata de 2 ani, cu o analiză primară planificată la săptămâna 52, a evaluat 1162 de pacienți adulți cu PR activă în fază incipientă, moderată până la severă, care nu au fost tratați anterior cu MTX (durata medie a bolii ≤ 6 luni). Aproximativ 20% dintre pacienți au fost tratați anterior cu DMARD, altele decât MTX. Acest studiu clinic a evaluat eficacitatea tratamentului cu tocilizumab 4 sau 8 mg/kg administrat i.v. o dată la interval de 4 săptămâni în asociere cu MTX, a tratamentului cu tocilizumab în monoterapie și a celui cu MTX în monoterapie, în reducerea semnelor și simptomelor și a ratei de progresie a leziunilor articulare, timp de 104 săptămâni. Criteriul final de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) la săptămâna 24. Un procent semnificativ mai mare de pacienți din brațele tratate cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX și cu tocilizumab în monoterapie au atins criteriul final de evaluare principal, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat MTX în monoterapie. Pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX au avut rezultate semnificative statistic din punct de vedere clinic în ceea ce privește criteriile-cheie finale de evaluare secundare. De asemenea, la pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie au fost observate răspunsuri mai mari din punct de vedere numeric pentru toate obiectivele secundare, inclusiv pentru obiectivele radiologice, comparativ cu pacienții tratați cu MTX în monoterapie. În acest studiu, remisiunile conform ACR/EULAR (Boolean și Index) au fost analizate, de asemenea, sub forma unor obiective exploratorii prespecificate, cu răspunsuri mai mari observate la pacienții din brațele tratate cu tocilizumab. Rezultatele din studiul clinic VII sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic VII (WAI9926) în cazul pacienților cu PR în fază incipientă, care nu au fost tratați anterior cu MTX

| | 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 |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Criteriul final de evaluare principal | | | | |
| Remisiune DAS28 | | | | |
| Săptămâna 24 n (%) | 130 (44,8)*** | 113 (38,7)*** | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| Criterii-cheie finale de evaluare secundare | | | | |
| Remisiune DAS28 | | | | |
| Săptămâna 52 n (%) | 142 (49,0)*** | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| ACR | | | | |
| Săptămâna 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) |
| Săptămâna 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 (modificare medie ajustată de la momentul inițial) | | | | |
| Săptămâna 52 | -0,81* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| Obiective radiologice (modificare medie de la momentul inițial) | | | | |
| Săptămâna 52 | | | | |
| mTSS | 0,08*** | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
| Scor de eroziune | 0,05** | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
| JSN | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Non-progresie radiologică n (%) (modificare a mTSS de la momentul inițial ≤0) | 226 (83)‡ | 226 (82)‡ | 211 (79) | 194 (73) |
| Obiective exploratorii | | | | |
| Săptămâna 24: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Boolean, n (%) | 47 (18,4) ‡ | 38 (14,2) | 43 (16,7) ‡ | 25 (10,0) |
| Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Index, n (%) | 73 (28,5) ‡ | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| Săptămâna 52: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Boolean, n (%) | 59 (25,7) ‡ | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Index, n (%) | 83 (36,1) ‡ | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

mTSS - scor Total Sharp modificat

JSN - îngustarea spațiului articular

Toate comparațiile privind eficacitatea versus Placebo + MTX. ***p ≤0,0001; **p <0,001; *p <0,05;

‡valoarea p < 0,05 versus Placebo + MTX, dar obiectivul a fost de tip explorator (nu a fost inclus în analiza statistică ierarhică și, prin urmare, nu a fost supus testului de multiplicitate)

COVID-19

Eficacitatea clinică

Studiu de grup colaborativ RECOVERY (Evaluare randomizată a terapiei COVID-19) la adulții spitalizați diagnosticați cu COVID-19

RECOVERY a fost un studiu clinic amplu, randomizat, controlat, deschis, multicentric, realizat în Marea Britanie pentru a evalua eficacitatea și siguranța potențialelor tratamente la pacienții adulți spitalizați, cu o formă severă de COVID-19. La toți pacienții eligibili s-a administrat tratamentul uzual și au fost supuși unei randomizări inițiale (principală). Pacienții eligibili pentru studiu aveau infecție cu SARS-CoV-2 suspectată clinic sau confirmată în laborator și nu aveau contraindicații medicale pentru niciunul dintre tratamente. Pacienții cu dovezi clinice progresive de COVID-19 (definit ca saturație de oxigen < 92% în aerul ambiental sau administrare de terapie cu oxigen și PCR ≥ 75 mg/l) s-au calificat pentru o a doua randomizare, pentru a li se administra fie tocilizumab intravenos, fie tratamentul standard.

Au fost efectuate analize de eficacitate în populația tip intenție de tratament (ITT) care a inclus 4116 pacienți repartizați prin randomizare și anume 2022 pacienți în brațul de tratament cu tocilizumab + brațul cu tratament standard și 2094 pacienți numai în brațul cu tratament standard. Caracteristicile demografice de bază și ale bolii în cadrul populației ITT au fost bine echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a participanților a fost de 63,6 ani (deviația standard [DS] 13,6 ani). Majoritatea pacienților au fost bărbați (67%) și albi (76%). Valoarea mediană (intervalul) a PCR a fost de 143 mg/l (75-982).

La momentul inițial, la 0,2% (n=9) dintre pacienți nu se administra suplimentar oxigen, 45% dintre pacienți au avut nevoie de administrare de oxigen cu debit scăzut, 41% dintre pacienți au avut nevoie de ventilație neinvazivă sau de administrare de oxigen cu debit crescut și 14% dintre pacienți au necesitat ventilație mecanică invazivă; 82% au fost raportați ca fiind tratați cu corticosteroizi sistemici (definiți ca pacienți la care s-a inițiat tratamentul cu corticosteroizi sistemici, fie înainte de sau în momentul randomizării). Cele mai frecvente comorbidități au fost diabetul (28,4%), bolile cardiace (22,6%) și bolile pulmonare cronice (23,3%).

Criteriul principal de evaluare a fost timpul până la deces, urmărit până în ziua 28. Rata de risc comparativă între grupul de tratament cu tocilizumab + tratament standard și grupul doar cu tratament standard a fost de 0,85 (ÎI 95%: 0,76 până la 0,94), un rezultat semnificativ statistic ($p=0,0028$). Probabilitățile de deces până în ziua 28 au fost estimate la 30,7% și, respectiv, 34,9% în cazul brațului de tratament cu tocilizumab și, respectiv, în cazul brațului cu tratament standard. Diferența de risc a fost estimată la -4,1% (ÎI 95%: de la -7,0% la -1,3%), în concordanță cu analiza primară. Rata de risc în rândul subgrupului prespecificat de pacienți tratați cu corticosteroizi sistemici la momentul inițial a fost de 0,79 (ÎI 95%: de la 0,70 până la 0,89), iar pentru subgrupul prespecificat la care nu s-au administrat corticosteroizi sistemici la momentul inițial a fost de 1,16 (ÎI 95%: 0,91 până la 1,48).

Timpul mediu până la externarea din spital a fost de 19 zile în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și > 28 de zile în brațul cu tratament standard (rata de risc [ÎI 95%] = 1,22 [1,12 la 1,33]).

Dintre pacienții care nu au necesitat ventilație mecanică invazivă la momentul inițial, procentul de pacienți care a necesitat ventilație mecanică sau a decedat până în ziua 28 a fost de 35% (619/1754) în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și de 42% (754/1800) în grupul cu tratament standard (rata de risc [ÎI 95%] = 0,84, [0,77 la 0,92] $p<0,0001$).

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

Eficacitatea clinică

Eficacitatea tocilizumabului în tratamentul AIJs active a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat cu durată de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu grup paralel, cu două brațe de studiu. Pacienții incluși în studiul clinic au avut o durată a bolii totală de cel puțin 6 luni și boală activă dar nu au prezentat o acutizare a bolii care să necesite doze de corticosteroizi mai mari decât echivalentul a 0,5 mg/kg prednison. Nu a fost investigată eficacitatea pentru tratamentul sindromului de activare macrofagică.

Pacienții (tratați cu sau fără MTX) au fost randomizați (tocilizumab:placebo = 2:1) în unul sau două grupuri de tratament, 75 de pacienți au primit perfuzie cu tocilizumab la interval de două săptămâni, 8 mg/kg pentru pacienții ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții < 30 kg și 37 de pacienți au fost repartizați pentru a primi perfuzie cu placebo la interval de două săptămâni. Scăderea treptată a dozei de corticosteroid a fost permisă din săptămâna 6 pentru pacienții care au obținut un răspuns ACR 70 în AIJ. După 12 săptămâni sau în momentul ieșirii din studiu, din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza deschisă a studiului conform dozajului corespunzător greutateii.

Răspuns clinic

Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care realizează o îmbunătățire de cel puțin 30% în grupul principal cu AIJ a ACR (răspuns ACR30 în AIJ) în săptămâna 12 și absența febrei (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 7 zile). Un procent de 85% (64/75) de pacienți tratați cu tocilizumab și 24,3% (9/37) de pacienți tratați cu placebo au obținut acest criteriu final de evaluare. Între aceste procente au fost diferențe semnificative mari ($p < 0,0001$).

Procentele de pacienți cu AIJ care au obținut răspunsuri ACR 30, 50, 70 și 90 sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8. Ratele de răspuns ACR în AIJ în săptămâna 12 (% de pacienți)

| Rata de răspuns | 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 comparativ cu placebo

Efecte sistemice

La pacienții tratați cu tocilizumab, 85% dintre pacienții care au avut febră inițial din cauza AIJs, nu au mai avut febră (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 14 zile) în săptămâna 12, comparativ cu 21% la pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$).

Modificarea medie ajustată a durerii pe scala VAS după 12 săptămâni de tratament cu tocilizumab a fost o reducere de 41 de puncte pe o scală de la 0 - 100 comparativ cu o reducere de 1 punct pentru pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$).

Scăderea treptată a dozei de corticosteroid

Pacienților care au obținut un răspuns ACR70 în AIJ li s-a permis reducerea treptată a dozei de corticosteroid. Șaptesprezece pacienți (24%) tratați cu tocilizumab comparativ cu 1 pacient (3%) tratat cu placebo au reușit să reducă doza lor de corticosteroid cu cel puțin 20%, fără a experimenta o acutizare ulterioară a bolii conform ACR30 în AIJ sau apariția simptomelor sistemice în săptămâna 12 ($p = 0,028$). Reducerile dozei de corticosteroizi au continuat cu 44 de pacienți care au întrerupt corticosteroizii administrați pe cale orală în săptămâna 44, menținându-se în același timp răspunsurile ACR în AIJ.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În săptămâna 12, procentul de pacienți tratați cu tocilizumab care au prezentat o îmbunătățire importantă clinică minimală în Chestionarul de Evaluare a Sănătății în Copilărie, Indexul de Dizabilitate (definit ca o scădere individuală a scorului total $\geq 0,13$) a fost semnificativ mai crescut decât la pacienții tratați cu placebo, 77% comparativ cu 19% ($p < 0,0001$).

Parametri de laborator

Cincizeci din cei șaptezeci și cinci de pacienți (67%) tratați cu tocilizumab au avut la începutul tratamentului o valoare a hemoglobinei sub limita inferioară a valorii normale (LIN). Patruzeci din acești pacienți (80%) au avut o creștere până la o valoare a hemoglobinei cuprinsă în limite normale în săptămâna 12, în comparație cu 2 din cei 29 pacienți (7%) tratați cu placebo, având valoarea hemoglobinei $< \text{LIN}$, la începutul tratamentului sub limita inferioară a valorii normale ($p < 0,0001$).

Pacienți cu AIJp

Eficacitatea clinică

Eficacitatea tocilizumabului a fost evaluată la copii cu AIJp activă, în studiul clinic WA19977 constituit din trei părți, incluzând o fază de extensie deschisă. Partea I, care a constat într-o perioadă de inițiere activă a tratamentului cu tocilizumab, cu durata de 16 săptămâni ($n = 188$), a fost urmată de Partea a II-a care a constat într-o perioadă cu posibilitate de retragere de tip randomizat, dublu-orb, placebo controlată, cu durata de 24 de săptămâni ($n = 163$), urmată apoi de Partea a III-a, o perioadă de studiu deschis cu durata de 64 de săptămâni. În Partea I, pacienților eligibili cu greutatea ≥ 30 kg li s-au administrat tocilizumab 8 mg/kg i.v., 4 doze, o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienții cu greutatea < 30 kg au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab 8 mg/kg sau tocilizumab 10 mg/kg i.v., 4 doze, o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienții care au încheiat Partea I a studiului clinic și au atins cel puțin un răspuns AIJ ACR30 la săptămâna 16 comparativ cu momentul inițial, au fost eligibili pentru a intra în perioada studiului cu posibilitate de retragere în orb (Partea a II-a). În Partea a II-a, pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I) sau placebo și au fost distribuiți în funcție de administrarea concomitentă de MTX și de corticosteroizi. Fiecare pacient a continuat în Partea a II-a a studiului clinic până la săptămâna 40 sau până la o acutizare a bolii conform criteriului AIJ ACR30 (comparativ cu săptămâna 16) și s-a calificat pentru terapia de salvare cu tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I).

Răspuns clinic

Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care prezintă o acutizare a bolii conform AIJ ACR 30 la săptămâna 40, comparativ cu săptămâna 16. Patruzeci și opt la sută (48,1%, 39/81) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat o acutizare a bolii, comparativ cu 25,6% (21/82) dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab. Aceste procente au fost diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p = 0,0024$).

La finalul Părții I, răspunsurile AIJ ACR 30/50/70/90 au fost de 89,4%, 83,0%, 62,2% și respectiv, de 26,1%.

În timpul perioadei cu posibilitate de retragere (Partea a II-a), procentele de pacienți care au atins AIJ ACR 30, 50 și 70 la săptămâna 40, comparativ cu momentul inițial, sunt prezentate în tabelul 9. În această analiză statistică, pacienții care au prezentat o acutizare a bolii (și au urmat apoi terapia de salvare cu TCZ) în timpul Părții a II-a sau care s-au retras, au fost clasificați ca non-respondenți. O analiză suplimentară a răspunsurilor AIJ ACR care a luat în considerare datele observate la săptămâna 40, indiferent de status-ul acutizării bolii, a arătat că, până la săptămâna 40, 95,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie continuă cu TCZ, au atins AIJ ACR 30 sau mai mult.

Tabelul 9. Ratele de răspuns AIJ ACR la săptămâna 40 comparativ cu momentul inițial (Procentul de pacienți)

| Rata de răspuns | 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 comparativ cu placebo

Comparativ cu placebo, numărul articulațiilor active s-a redus semnificativ la pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab (modificări medii ajustate de -14,3 comparativ cu -11,4, $p = 0,0435$). Evaluarea globală a activității bolii efectuată de către medic, pe o scală de la 0-100 mm, a arătat o reducere mai mare a activității bolii în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu placebo (modificări medii ajustate de -45,2 mm, comparativ cu -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Modificarea medie ajustată a durerii pe scala VAS după 40 de săptămâni de tratament cu tocilizumab a fost de 32,4 mm pe o scală de la 0-100 mm, comparativ cu o reducere de 22,3 mm la pacienții tratați cu placebo (extrem de semnificativ statistic; $p = 0,0076$).

Ratele de răspuns ACR au fost numeric mai mici la pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament biologic, așa cum este prezentat în tabelul 10 de mai jos.

Tabelul 10. Numărul și procentul de pacienți cu AIJ, cu o acutizare a bolii conform ACR 30 și procentul de pacienți cu răspunsurile AIJ ACR 30/50/70/90 la săptămâna 40, în cazul administrării anterioare a unui tratament biologic (Populație ITT – Partea a II-a a studiului clinic)

| Tratament biologic | Placebo | | Toți pacienții cărora li s-a administrat TCZ | |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--|-------------|
| | Da (N = 23) | Nu (N = 58) | Da (N = 27) | Nu (N = 55) |
| Acutizare a bolii conform AIJ ACR 30 | 18 (78,3) | 21 (36,2) | 12 (44,4) | 9 (16,4) |
| Răspuns AIJ ACR 30 | 6 (26,1) | 38 (65,5) | 15 (55,6) | 46 (83,6) |
| Răspuns AIJ ACR 50 | 5 (21,7) | 37 (63,8) | 14 (51,9) | 46 (83,6) |
| Răspuns AIJ ACR 70 | 2 (8,7) | 32 (55,2) | 13 (48,1) | 40 (72,7) |
| Răspuns AIJ ACR 90 | 2 (8,7) | 17 (29,3) | 5 (18,5) | 32 (58,2) |

Pacienții randomizați pentru a li se administra tocilizumab au prezentat mai puține acutizări ale bolii conform ACR 30 și răspunsuri globale ACR mai mari, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, indiferent dacă au urmat anterior un tratament biologic.

SEC

Eficacitatea RoActemra pentru tratamentul SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice privind terapiile cu CAR-T (tisagenlecleucel și axicabtagen ciloleucel) pentru malignități hematologice. Pacienții evaluabili au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg în cazul pacienților cu greutate corporală <30 kg) în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari pentru SEC sever sau care pune în pericol viața; în analiză a fost inclus numai primul episod de SEC. Populația pentru analiza eficacității din cohorta tratată cu tisagenlecleucel a inclus 28 de pacienți de sex masculin și 23 de pacienți de sex feminin (în total, 51 de pacienți) cu vârsta mediană de 17 ani (interval, 3-68 ani). Intervalul median de timp dintre apariția SEC și administrarea primei doze de tocilizumab a fost de 3 zile (interval, 0-18 zile). Rezoluția SEC a fost definită prin absența febrei și neutilizarea de vasoconstrictoare timp de minimum 24 de ore. Pacienții au fost considerați cu răspuns la tratament dacă SEC s-a remis în decurs de 14 zile de la prima doză de tocilizumab, în condițiile în care nu a fost necesară administrarea a mai mult de 2 doze de RoActemra și nu au fost utilizate alte medicamente în afară de RoActemra și corticosteroizi pentru tratament. Treizeci și nouă de pacienți

(76,5%; Î 95%: 62,5%–87,2%) au obținut răspuns la tratament. În cadrul unei cohorte independente de 15 pacienți (interval de vârstă: 9-75 ani) cu SEC indus de axicabtagen ciloleucel, o proporție de 53% a prezentat răspuns la tratament.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RoActemra la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) asociat cu terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR).

COVID-19

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RoActemra la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul COVID-19.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrare intravenoasă

Pacienții cu PR

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat fie o dată pe săptămână, fie o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată ± DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = 38000 ± 13000 h $\mu\text{g/ml}$, concentrația minimă (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ și concentrația maximă (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ și ratele de acumulare pentru ASC și C_{\max} au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru C_{\min} (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru C_{\max} și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv C_{\min} . ASC, C_{\min} și C_{\max} ale tocilizumab au crescut cu creșterea greutateii corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate (± DS) ale ASC la starea de echilibru, C_{\min} și C_{\max} ale tocilizumabului au fost de 50000 ± 16800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației de tocilizumab, astfel încât la pacienții tratați cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de tocilizumab mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu COVID-19

Farmacocinetica tocilizumab a fost caracterizată folosind o analiză farmacocinetică populațională a unei baze de date compusă din 380 de pacienți adulți cu COVID-19 în Studiul WA42380 (COVACTA) și Studiul CA42481 (MARIPOSA) cărora li s-a administrat o singură perfuzie cu doza de tocilizumab 8 mg/kg sau două perfuzii separate, la interval de cel puțin 8 ore. Următorii parametri (media estimată + DS) au fost estimați pentru doza de tocilizumab 8 mg/kg: aria de sub curba concentrație plasmatică în funcție de timp pe o perioadă de 28 de zile (ASC_{0-28}) = 18312 (5184) oră $\cdot\mu\text{g/ml}$, concentrația plasmatică în ziua 28 ($C_{\text{ziua}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ și concentrația plasmatică maximă (C_{\max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. ASC_{0-28} , $C_{\text{ziua}28}$ și C_{\max} , după administrarea separată a două doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de 8 ore, au fost, de asemenea, estimate (media estimată + DS): 42240 (11520) oră $\cdot\mu\text{g/ml}$ și 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$, și respectiv 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,07 l.

La pacienții adulți cu COVID-19, volumul de distribuție central a fost de 4,52 l, volumul de distribuție periferic a fost de 4,23 l, rezultând un volum de distribuție de 8,75 l.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație, una care urmează un clearance liniar și una care urmează un clearance non-liniar dependent de concentrație. La pacienții cu PR, clearance-ul liniar a fost 9,5 ml/oră. La pacienții adulți cu COVID-19, clearance-ul liniar a fost de 17,6 ml/oră la pacienții cu categoria de referință a scalei ordinale 3 (SO 3, pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen), 22,5 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 4 (pacienți care necesită administrarea de oxigen cu debit crescut sau ventilație neinvazivă), 29 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 5 (pacienți care necesită ventilație mecanică) și 35,4 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 6 (pacienți care necesită oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO) sau ventilație mecanică și măsuri suplimentare de susținerea a organelor). Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major în concentrațiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații plasmatice mar de tocilizumab, clearance-ul este realizat în principal de clearance-ul liniar.

La pacienții cu PR, $T_{1/2}$ al tocilizumabului este dependent de concentrație. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

La pacienții cu COVID-19, după o medie de aproximativ 35 zile de la administrarea unei perfuzii i.v. cu tocilizumab 8 mg/kg, concentrațiile plasmatice au fost sub limita de cuantificare.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o creștere a ASC și a C_{min} mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. C_{max} crește proporțional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale C_{min} au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală: Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault < 80 ml/minut și ≥ 50 ml/minut) nu influențează farmacocinetica tocilizumabului.

Insuficiența hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumabului.

Vârstă, sex și grup etnic: Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și COVID-19 a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumabului.

Rezultatele analizei populaționale în ceea ce privește parametri farmacocinetici la pacienții cu COVID-19 au confirmat că greutatea corporală și severitatea bolii sunt amândouă covariabile care au un impact apreciabil asupra clearance-ului liniar al tocilizumabului.

Pacienții cu AIJs:

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată folosind analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 140 de pacienți cu AIJs tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate corporală ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate

corporală < 30 kg) 162 mg subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg).

Tabelul 11. Parametrii farmacocinetici estimați medii ±DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJs

| Parametrul farmacocinetic RoActemra | 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni ≥ 30 kg | 12 mg/kg la interval de 2 săptămâni sub 30 kg |
|---|---|--|
| C _{max} (μg/mL) | 256 ± 60,8 | 274 ± 63,8 |
| C _{min} (μg/ml) | 69,7 ± 29,1 | 68,4 ± 30,0 |
| C _{medie} (μg/ml) | 119 ± 36,0 | 123 ± 36,0 |
| Rata de acumulare pentru C _{max} (μg/ml) | 1,42 | 1,37 |
| Rata de acumulare pentru C _{min} (μg/ml) | 3,20 | 3,41 |
| Rata de acumulare pentru C _{medie} (μg/ml) | 2,01 | 1,95 |

*τ = 2 săptămâni pentru scheme de administrare IV

După dozarea IV, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 8, atât pentru schema de 12 mg/kg (GC < 30 kg), cât și pentru cea de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni (GC ≥ 30 kg).

La pacienții cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l și volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l. Clearance-ul liniar estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației, a fost de 5,7 ml/oră.

Timpul de înjumătățire al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 16 zile la săptămâna 12 pentru ambele categorii de greutate corporală (8 mg/kg pentru pacienții cu o greutate corporală ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții cu o greutate corporală < 30 kg).

Pacienții cu AIJp:

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg) sau 162 mg subcutanat la fiecare 3 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Tabelul 12. Parametrii farmacocinetici estimați medii ±DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJp

| Parametrul farmacocinetic RoActemra | 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni ≥ 30 kg | 10 mg/kg la interval de 4 săptămâni sub 30 kg |
|--|---|--|
| C _{max} (μg/ml) | <u>183 ± 42,3</u> | <u>168 ± 24,8</u> |
| C _{min} (μg/ml) | <u>6,55 ± 7,93</u> | <u>1,47 ± 2,44</u> |
| C _{medie} (μg/ml) | <u>42,2 ± 13,4</u> | <u>31,6 ± 7,84</u> |
| Rata de acumulare pentru C _{max} | <u>1,04</u> | <u>1,01</u> |
| Rata de acumulare pentru C _{min} | <u>2,22</u> | <u>1,43</u> |
| Rata de acumulare pentru C _{medie} sau ASC _τ | <u>1,16</u> | <u>1,05</u> |

*τ = 4 săptămâni pentru scheme de administrare IV

După dozarea IV, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (GC < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg (GC ≥ 30 kg).

Timpul de înjumătățire al tocilizumabului la pacienții cu AIJp este de până la 16 zile pentru cele două categorii de greutate (8 mg/kg pentru o greutate corporală ≥ 30 kg sau 10 mg/kg pentru o greutate corporală < 30 kg), într-un interval de dozare, la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate studii deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus, nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrio-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare (> 100 x expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg/zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrio-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o legătură cu tocilizumab a acestor descoperiri.

Tratamentul cu un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturarea sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Polisorbat 80
Fosfat disodic dodecahidrat
Dihidrogen fosfat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis: 30 luni

Medicamentul diluat: După diluare, soluția preparată pentru perfuzie este stabilă fizic și chimic în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Poate fi păstrată timp de 24 ore la 30°C și până la 2 săptămâni la frigider la 2°C -8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C–8°C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Păstrați flaconul (flacoanele) în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

RoActemra este disponibil într-un flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc butilic) care conține 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat. Cutii cu 1 și 4 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluțiile care sunt clare până la opalescente, incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea RoActemra trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pacienții cu PR, SEC (≥ 30 kg) și COVID-19

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Utilizare la copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJs și SEC cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (**0,6 ml/kg**) trebuie

extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (**0,5 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

RoActemra este recomandat doar pentru administrare în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 16 Ianuarie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1), direcționat împotriva receptorilor solubili și ai celor membranari ai interleukinei-6.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru:

- tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, RoActemra poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că RoActemra scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

RoActemra este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

RoActemra poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

RoActemra este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Forma farmaceutică subcutanată a tocilizumab se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, prevăzută cu un dispozitiv de siguranță pentru ac. Tratamentul trebuie inițiat de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, AIJs, AIJp și / sau ACG. Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal își poate injecta singur RoActemra numai dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar și a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienții care trec de la terapia cu tocilizumab pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat.

Tuturor pacienților tratați cu RoActemra trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al pacientului, iar pacienții sau părinții/reprezentanții legali ai pacienților instruiți să informeze un profesionist din domeniul sănătății înainte de a administra următoarea doză dacă prezintă simptome ale unei reacții alergice. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacțiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

PR

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat, o dată la interval de o săptămână.

Sunt disponibile informații limitate în ceea ce privește trecerea pacienților de la RoActemra forma farmaceutică intravenoasă la RoActemra forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienții care au trecut de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui medic calificat.

ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. RoActemra poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

RoActemra în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreția medicului și alegerea pacientului.

PR și ACG

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiune |
|---|---|
| > 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN) | <p>Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.</p> <p>Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).</p> <p>Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.</p> |
| > 3 până la 5 x LSN | <p>Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.</p> <p>Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.</p> |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu RoActemra, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$.

| Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$) | Acțiune |
|---|--|
| NAN > 1 | Mentținerea dozei |
| NAN între 0,5 și 1 | <p>Se întrerupe administrarea de RoActemra.</p> <p>Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.</p> |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl) | Acțiune |
|---|---|
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

PR și ACG

Doză omisă

Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții săptămânale de RoActemra în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții de RoActemra cu administrare la interval de 2 săptămâni, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze imediat doza omisă, iar următoarea doză să fie administrată în următoarea zi programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici > 65 de ani.

Insuficiență renală:

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică:

RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea RoActemra cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutateii corporale a pacientului pe parcursul timpului. RoActemra poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu MTX.

Pacienți cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 1 an, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat RoActemra.

Pacienți cu AIJp:

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (AIJs și AIJp)

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau alte medicații trebuie modificată sau administrarea acesteia oprită și doza de tocilizumab întreruptă până când situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiune |
|-----------------------------------|--|
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x față de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN. |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

| Valori de laborator (celule x 10 ⁹ /l) | Acțiune |
|---|---|
| NAN > 1 | Se menține doza. |
| NAN între 0,5 și 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl) | Acțiune |
|---|---|
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a RoActemra în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Reducerea frecvenței administrării tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienții cu AIJs sau AIJp.

Siguranța și eficacitatea formei farmaceutice subcutanate a RoActemra la copii cu alte afecțiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent considerată la pacienți care nu prezintă îmbunătățiri în această perioadă.

Doză omisă

Dacă un pacient cu AIJs omite administrarea unei injecții subcutanate săptămânale de RoActemra, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie îndrumat/ă să ia doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de RoActemra o dată la fiecare 2 săptămâni într-un interval de 7 zile de la doza programată, el/ea ar trebui îndrumat/ă să ia doza omisă imediat, iar următoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecții subcutanate de RoActemra în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce își amintește și să administreze doza următoare în ziua programată obișnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de RoActemra pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să administreze RoActemra, contactați medicul sau farmacistul.

Mod de administrare

RoActemra este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției, pacienții își pot injecta singuri RoActemra, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceștia. Conținutul total (0,9 ml) al seringii preumplute trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, coapsă și parte superioară a brațului) trebuie schimbate, iar injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

Seringa preumplută nu trebuie agitată.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea RoActemra în seringă preumplută sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

RoActemra pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării pe cale intravenoasă.

RoActemra pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării copiilor cu AIJs cu greutate corporală mai mică de 10 kg.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei medicamentului administrat trebuie înregistrat clar.

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv RoActemra, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu RoActemra nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de RoActemra trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea RoActemra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispuce la infecții.

La pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum RoActemra, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumab asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (printre care se numără copii mici cu AIJs sau AIJp, care ar putea avea o capacitate mai scăzută de a comunica simptomele pe care le simt) și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu RoActemra. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu RoActemra. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu RoActemra apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu RoActemra, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei, au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu RoActemra (vezi pct. 4.8). RoActemra trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcerare intestinală sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei care poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea RoActemra (vezi pct. 4.8). Astfel de reacții pot fi mai severe și potențial letale la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate în timpul tratamentului anterior cu RoActemra, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea de RoActemra trebuie oprită imediat, se inițiază tratamentul adecvat, iar tratamentul cu tocilizumab se întrerupe definitiv.

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

Tratamentul cu RoActemra, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Prin urmare se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu RoActemra la pacienții cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu RoActemra au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a acestor valori crescute a fost observată atunci când RoActemra a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu RoActemra, au fost observate cazuri grave de leziuni hepatice severe induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea RoActemra la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times$ LSN. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times$ LSN.

La pacienții cu PR, ACG, AIJs și AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întreruperarea tratamentului cu RoActemra, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc $> 3-5 \times$ LSN, tratamentul cu RoActemra trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu RoActemra, dacă aceștia prezintă un NAN sub $2 \times 10^9/l$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu RoActemra la pacienții cu un număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu l$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu RoActemra efectuate până în prezent, nu a existat nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

La pacienții cu PR și ACG, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN și a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienții cu AIJs și AIJp, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate în momentul celei de-a doua administrări și ulterior, conform regulilor de bună practică clinică (vezi pct. 4.2).

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu RoActemra au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiente.

La toți pacienții, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu RoActemra. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu RoActemra.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu RoActemra deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu RoActemra și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficace atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valențe, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea tratamentului cu RoActemra, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții copii și adolescenți sau cei vârstnici, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului cu RoActemra trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

Asocierea cu inhibitori TNF

Nu există experiență în utilizarea RoActemra cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR. Nu se recomandă administrarea RoActemra în asociere cu alte medicamente biologice.

ACG

RoActemra în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în acest tratament nu a fost stabilită. Glucocorticoizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicului și ghidurile terapeutice.

AIIJs

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de RoActemra 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării RoActemra la pacienții cu PR. La pacienții cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la RoActemra.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este RoActemra .

Studiile *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. RoActemra normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumab asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea RoActemra la femeile gravide. Un studiu la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrio-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

RoActemra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreția RoActemra în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul

cu RoActemra, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu RoActemra.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

RoActemra are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, amețeli)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele provenite de la 4510 de pacienți expuși la RoActemra în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienți adulți au participat la studii clinice pentru PR (n=4009), restul experienței clinice provenind din studiile pentru ACG (n=149), AIJp (n=240) și AIJs (n=112). Profilul de siguranță al RoActemra pentru aceste indicații rămâne similar și nediferențiat.

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecții grave, complicații ale diverticulitei și reacții de hipersensibilitate.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

RA apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a RoActemra pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienții tratați cu RoActemra

| Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe | Categoriile de frecvență, cu termenii preferați | | | |
|--|---|---|--------------------------|---|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
| Infecții și infestări | Infecții ale tractului respirator superior | Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster | Diverticulită | |
| Tulburări hematologice și limfatice | | Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3} |
| Tulburări endocrine | | | Hipotiroidism | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hipercolesterolemie* | | Hipertrigliceridemie | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee, amețeli | | |
| Tulburări oculare | | Conjunctivită | | |
| Tulburări vasculare | | Hipertensiune arterială | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Tuse, dispnee | | |
| Tulburări gastro-intestinale | | Durere abdominală, ulcerații bucale, gastrită | Stomatită, ulcer gastric | |
| Tulburări hepatobiliare | | | | Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficiență hepatică |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Erupecii cutanată tranzitorie, prurit, urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson ³ |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | Nefrolitiază | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacție la locul de administrare | Edem periferic, reacție de hipersensibilitate | | |
| Investigații diagnostice | | Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creștere a bilirubinemiei totale* | | |

*Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct. 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la TCZ în studiile clinice.

Administrarea subcutanată

PR

Siguranța administrării subcutanate a RoActemra în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea și siguranța RoActemra administrat în doză de 162 mg, o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1262 de pacienți cu PR. La toți pacienții s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranța și imunogenitatea RoActemra administrat subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra administrat intravenos și nu au fost observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1). O frecvență mai mare a reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în brațele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu brațele în care s-a administrat placebo subcutanat și forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

Reacții la nivelul locului de injectare

În timpul perioadei controlate de 6 luni, în studiul clinic SC-I, frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 10,1% (64/631) în cazul administrării subcutanate de RoActemra și de 2,4% (15/631) în cazul administrării subcutanate de placebo (grupul în care a fost administrată forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă), intervalul de administrare în ambele cazuri fiind o dată la o săptămână. Severitatea reacțiilor la locul de injectare (inclusiv eritem, prurit, durere și hematom) a fost ușoară până la moderată. Majoritatea reacțiilor s-au remis fără administrarea unui tratament și niciuna dintre reacții nu a necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Imunogenitate

În studiul clinic SC-I, în perioada controlată de 6 luni, un total de 625 de pacienți tratați cu RoActemra 162 mg la interval de o săptămână, au fost testați pentru a verifica prezența anticorpilor anti-RoActemra. Cinci pacienți (0,8%) au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra pozitivi; în afară de aceștia, toți pacienții au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra neutralizanți. Un pacient a fost depistat pozitiv în urma testului pentru izotipul IgE (0,2%).

În studiul SC-II, în faza controlată cu durata de 6 luni, un total de 434 de pacienți care au fost tratați cu RoActemra 162 mg, la interval de 2 săptămâni, au fost testați pentru a verifica prezența anticorpilor anti-RoActemra. Șapte pacienți (1,6%) au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra pozitivi; dintre aceștia, șase (1,4%) au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra neutralizanți. Patru pacienți au fost depistați pozitiv în urma testului pentru izotipul IgE (0,9%).

Nu a fost observată nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Tulburări hematologice:

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 2,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat RoActemra subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relație clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ și apariția infecțiilor grave.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat RoActemra, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu durata de 6 luni, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times LSN$ la 6,5% și, respectiv 1,4% dintre pacienții la care s-a administrat RoActemra subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului SC-I cu RoActemra cu durată de 6 luni, 19% dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 9% dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

AIJs (Administrarea subcutanată)

Profilul de siguranță al RoActemra administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi secțiunea Reacții adverse de mai sus).

Infecții

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu RoActemra SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu RoActemra IV.

Reacții la locul de injectare (RLI)

În studiul cu RoActemra administrat SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) pacienți cu AIJs au raportat RLI la RoActemra SC. Cele mai frecvente RLI au fost eritemul, pruritul, durerea și tumefacția la locul de injectare. Majoritatea RLI raportate au fost evenimente de Gradul 1 și toate RLI raportate au fost evenimente lipsite de gravitate, niciuna dintre RLI nu a necesitat retragerea pacientului din tratament sau întreruperea administrării dozei.

Imunogenitate

În studiul cu RoActemra administrat SC (WA28118), 46 dintre cei 51 (90,2%) de pacienți testați pentru anticorpi anti-tocilizumab la momentul inițial au avut cel puțin un rezultat la testul de screening ulterior momentului inițial. Niciun pacient nu a dezvoltat anticorpi pozitivi anti-tocilizumab ulterior momentului inițial.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare SC (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub $1 \times 10^9/L$ la 23,5% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu L$ a avut loc la 2% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC. O creștere a ALT sau a AST la $\geq 3 \times LSN$ a avut loc la 9,8% și, respectiv, 4,0% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC.

Parametri lipidici

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare SC (WA28118), 23,4% și, respectiv, 35,4% dintre pacienți au înregistrat o creștere ulterior momentului inițial a valorii colesterolului LDL până la ≥ 130 mg/dL și a valorii colesterolului total până la ≥ 200 mg/dL în orice moment pe durata tratamentului în cadrul studiului.

AIJp (Administrarea subcutanată)

Profilul de siguranță al RoActemra administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienți copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienților la RoActemra la nivelul populației totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienți-ani pentru administrarea IV și de 50,4 pacienți-ani pentru forma farmaceutică cu administrare SC. În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu AIJp a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra, cu excepția RLI (vezi Tabelul 1). Pacienții cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecțiilor cu RoActemra SC, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În cadrul studiului cu RoActemra SC, frecvența infecțiilor în rândul pacienților cu AIJp tratați cu RoActemra SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJp tratați cu RoActemra IV.

Reacții la locul de injectare

În total, 28,8% (15/52) dintre pacienții cu AIJp au manifestat RLI la administrarea RoActemra SC. Aceste RLI au survenit la 44% dintre pacienții cu greutatea de 30 kg sau mai mare, comparativ cu 14,8% dintre pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg. Cele mai frecvente RLI au fost eritem, tumefacție, hematom, durere și prurit la locul de injectare. Toate RLI raportate au fost evenimente non-grave, de gradul 1, și niciuna dintre RLI nu a necesitat oprirea tratamentului pacientului sau întreruperea administrării dozelor.

Imunogenitate

În studiul privind administrarea SC, 5,8% [3/52] dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-tocilizumab neutralizanți, fără a manifesta vreo reacție de hipersensibilitate gravă sau semnificativă clinic. Dintre acești 3 pacienți, unul s-a retras ulterior din studiu. Nu a fost observată nicio corelație între formarea anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

În cadrul monitorizării obișnuite de laborator a întregii populații expuse la RoActemra a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 15,4% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC. La 9,6% și, respectiv, la 3,8% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC s-a înregistrat o creștere a valorilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN. Niciunul dintre pacienții tratați cu RoActemra SC nu a manifestat o scădere la $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a numărului de trombocite.

Parametri lipidici

În studiul privind administrarea SC, 14,3% și 12,8% dintre pacienți au prezentat creșteri față de valorile inițiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl și, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

ACG (Administrarea subcutanată)

Siguranța administrării subcutanate a RoActemra a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III (WA28119) cu 251 pacienți cu ACG. Durata totală a expunerii în pacienți-ani la nivelul întregii populații tratate cu RoActemra a fost de 138,5 pacienți-ani pe parcursul fazei placebo-controlate, cu protocol dublu-orb, cu durata de 12 luni, a studiului. Profilul general de siguranță observat în grupurile de tratament cu RoActemra a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra (vezi Tabelul 1).

Infecții

Incidența infecțiilor/infecțiilor grave a fost echilibrată între grupul cu RoActemra administrat săptămânal (200,2/9,7 evenimente per 100 de pacienți-ani) și cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute progresiv în decurs de 26 săptămâni (156,0/4,2 evenimente per 100 pacienți-ani), respectiv cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (210,2/12,5 evenimente per 100 de pacienți-ani).

Reacții la locul de injectare

În grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, un total de 6% (6/100) pacienți au raportat o reacție adversă la locul unei injecții subcutanate. Nu a fost raportată nicio reacție la locul injectării ca eveniment advers grav sau care să necesite întreruperea tratamentului.

Imunogenitate

În grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, un pacient (1,1%, 1/95) a dezvoltat anticorpi anti-RoActemra neutralizanți, care nu corespundeau însă izotipului IgE. Acest pacient nu a prezentat nicio reacție de hipersensibilitate sau reacție la locul injectării.

Tulburări hematologice:

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu RoActemra a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub $1 \times 10^9/l$ la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat RoActemra, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni, cu RoActemra, un pacient (1%, 1/100) din grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu RoActemra, au fost observate creșteri ale ALT la valori $\geq 3 \times$ LSN la 3% dintre pacienții grupului la care s-a administrat subcutanat RoActemra, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2% în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni. O creștere a AST la valori > 3 LSN a fost observată la 1% dintre pacienții grupului cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu RoActemra, 34% dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total la valori $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), 15% dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de RoActemra.

Administrare intravenoasă

PR

Siguranța administrării RoActemra a fost studiată în 5 studii clinice controlate, dublu orb, de fază III și perioadele de extensie ale acestora.

Populația *de control* include toți pacienții din perioada controlată dublu-orb a fiecărui studiu, de la randomizare și până la prima modificare a schemei de tratament sau până când perioada de 2 ani a fost atinsă. Perioada controlată în 4 dintre studii a fost de 6 luni și într-un studiu a fost de până la 2 ani. În studiile controlate dublu-orb, la 774 pacienți s-a administrat RoActemra 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 de pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu RoActemra 8 mg/kg în monoterapie.

Populația *cu expunere* pe termen lung include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de RoActemra, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor clinice. Dintre cei 4009 pacienți ai acestei populații, 3577 au fost tratați timp cel puțin 6 luni, 3296 timp de cel puțin un an, 2806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1222 timp de 3 ani.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienți-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul tratat cu placebo și DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a infecțiilor în grupul tratat cu RoActemra a fost de 108 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienți-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu placebo și DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu RoActemra și 1,5 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În toată populația expusă, incidența generală a infecțiilor grave a fost de 4,7 evenimente per 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu efect letal, au inclus pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, sepsis, artrită bacteriană. Cazurile de infecții oportuniste au fost, de asemenea, raportate.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu RoActemra. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale asociate cu RoActemra au fost descrise inițial ca și complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale inferioare, fistule și abcese.

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9% din pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD și la 5,1% din pacienții din grupul tratat cu placebo și DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (au apărut la un total de 6 din 3778 pacienți, 0,2%) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea RoActemra și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 13 din cei 3778 pacienți (0,3%) tratați cu RoActemra. Aceste reacții au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu RoActemra (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În studiile clinice controlate cu durată de 6 luni au fost testați un număr de 2876 de pacienți pentru a verifica prezența anticorpilor anti-RoActemra. Din 46 de pacienți (1,6%) care au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra, 6 au prezentat reacții de hipersensibilitate asociate, semnificative din punct de vedere medical, din care 5 au întrerupt tratamentul permanent. Treizeci de pacienți (1,1%) au dezvoltat anticorpi neutralizanți.

Valori hematologice anormale:

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor NAN $< 1 \times 10^9/l$ a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub $0,5 \times 10^9/l$ au fost raportate la 0,3% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1,7% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori $> 3 \times$ LSN au fost observate la 2,1% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu RoActemra a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori $> 5 \times$ LSN au fost observate la 0,7% dintre pacienții tratați cu RoActemra în monoterapie și la 1,4% dintre pacienții tratați cu RoActemra și DMARD, majoritatea dintre aceștia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de RoActemra de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2%. Un total de 5,8% dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la $2 \times$ LSN și 0,4% au avut o creștere la valori $> 2 \times$ LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu RoActemra au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2$ mmol/l, iar 15% dintre pacienți au prezentat creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Malignitate

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la RoActemra. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Reacții adverse cutanate

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu RoActemra. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, cu toate că a fost raportată apariția neutropeniei, care a determinat limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: L04AC07.

Mecanism de acțiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice cu RoActemra au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu RoActemra a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii RoActemra de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați cu RoActemra au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

În studiul clinic WA28119 pentru ACG au fost observate scăderi rapide similare ale PCR și VSH împreună cu creșteri ușoare ale concentrației medii de hemoglobină eritocitară. La voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat RoActemra în doze de 2 până la 28 mg/kg intravenos și de 81 până la 162 mg subcutanat, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 2 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile inițiale, în mod dependent de doză.

Pacienții au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecții sănătoși) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de RoActemra (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea RoActemra administrat subcutanat în ameliorarea semnelor și simptomelor PR și a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 4 articulații dureroase și 4 articulații inflamate la momentul inițial. La toți pacienții s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg o dată la interval de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg o dată la interval de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienții cu greutate corporală mică și scăzută la pacienții cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanță cu cel observat la pacienții tratați intravenos.

Răspuns clinic

Studiul SC-I a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, inclusiv la terapia cu unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF. În SC-I, 1262 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra subcutanat RoActemra 162 mg la interval de o săptămână sau RoActemra intravenos 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, în asociere cu DMARD non-biologice. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost diferența între procentul de pacienți care a atins un răspuns ACR20 la săptămâna 24. Rezultatele din studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Răspunsurile ACR în studiul SC-I (% pacienți) la săptămâna 24

| | SC-I ^a | |
|------------------------------|---|---|
| | TCZ subcutanat 162 mg săptămânal + DMARD N=558 | TCZ intravenos 8 mg/kg + DMARD N=537 |
| ACR20 la săptămâna 24 | 69,4% | 73,4% |
| Diferență ponderată (ÎI 95%) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 la săptămâna 24 | 47% | 48,6% |
| Diferență ponderată (ÎI 95%) | -1,8 (-7,5, 4,0) | |
| ACR70 la săptămâna 24 | 24% | 27,9% |
| Diferență ponderată (ÎI 95%) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = Populație per Protocol

Pacienții din studiul clinic SC-I au prezentat un scor al activității bolii (DAS28) la momentul inițial de 6,6 în brațul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în brațul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,5, în ambele brațe de tratament, iar un procent comparabil de pacienți au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în brațul cu administrare subcutanată (38,4%) și în brațul cu administrare intravenoasă (36,9%).

Răspuns radiografic

Răspunsul radiografic în cazul administrării subcutanate de RoActemra a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, la pacienții cu PR activă (SC-II). Studiul II a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns clinic inadecvat la tratamentul reumatologic pe existent, inclusiv unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un răspuns inadecvat la tratamentul cu cel puțin un inhibitor TNF. Au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial. În studiul SC-II, 656 de pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra RoActemra subcutanat 162 mg sau placebo, în asociere cu DMARD non-biologice.

În studiul SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și răspunsul a fost exprimat ca modificarea valorii medii Scorului Total Sharp (mTSS) de la momentul inițial. La săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienții tratați cu RoActemra subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,062 comparativ cu 1,23, $p=0,0149$ (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții tratați cu RoActemra administrat intravenos.

În studiul SC-II, la săptămâna 24, la pacienții tratați cu RoActemra administrat subcutanat o dată la interval de două săptămâni, ACR20 a fost de 60,9%, ACR50 a fost de 39,8% și ACR70 a fost de 19,7% , comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la care ACR20 a fost de 31,5%, ACR50 de 12,3% și ACR70 a fost de 5,0%. Pacienții din brațul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul inițial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din brațul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 de la momentul inițial, de 3,1 în brațul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în brațul cu administrare de placebo, iar DAS28 < 26 a fost observat la 32% dintre pacienții din brațul cu administrare subcutanată și la 4% la cei din brațul cu administrare de placebo.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În studiul SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul inițial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în brațul cu administrare subcutanată, cât și în brațul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost de asemenea comparabil în brațul cu administrare subcutanată (65,2%) și în brațul cu administrare intravenoasă (67,4%), cu o diferență ponderată de -2,3% (ÎI 95% -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru brațul cu administrare subcutanată și de 6,54 în brațul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în brațul cu administrare subcutanată și de 9,65 în brațul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul inițial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost mai mare în cazul RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58%), comparativ cu placebo (46,8%). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice și mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu RoActemra subcutanat (6,5 și 5,3), comparativ cu placebo (3,8 și 2,9).

AIJs (Administrarea subcutanată)

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJs și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de RoActemra, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu RoActemra în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (GC), pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 26) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra în fiecare săptămână (QW), iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n = 25) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra o dată la 10 zile (Q10D; n=8) sau o dată la 2 săptămâni (Q2W; n=17), timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 51 de pacienți, 26 (51%) nu fuseseră tratați anterior cu RoActemra și la 25 (49%) se administrase RoActemra pe cale intravenoasă, trecerea la RoActemra administrat subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că RoActemra administrat subcutanat a îmbunătățit toți parametrii analizei exploratorii privind eficacitatea, incluzând scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (JADAS)-71, pentru pacienții netratați anterior cu TCZ, și a menținut toți parametrii exploratorii privind eficacitatea pentru pacienții care au trecut de la tratamentul cu RoActemra IV la cel cu RoActemra subcutanat pe toată durata studiului pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (sub 30 kg și ≥ 30 kg).

AIJp (Administrarea subcutanată)

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJp și vârsta între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de RoActemra, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (GC), pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 25) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra la fiecare 2 săptămâni, iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n = 27) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra o dată la 3 săptămâni, timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 52 de pacienți, 37 (71%) nu fuseseră tratați anterior cu RoActemra și la 15 (29%) se administrase RoActemra pe cale intravenoasă, trecerea la RoActemra administrat subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Schemele de administrare subcutanată a RoActemra, în doze de 162 mg la intervale de 3 săptămâni pentru pacienții cu greutatea sub 30 kg și în doze de 162 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții cu greutatea de 30 kg sau peste asigură o expunere farmacocinetică și răspunsuri farmacodinamice care susțin rezultate privind eficacitatea și siguranța similare cu cele obținute în cazul schemelor de tratament intravenos cu RoActemra pentru AIJp.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că RoActemra administrat subcutanat a îmbunătățit scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (*Juvenile Arthritis Activity Score*, JADAS -71) în cazul pacienților netratați anterior și a menținut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienților care au trecut de la tratamentul cu RoActemra pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg și ≥ 30 kg).

ACG (Administrarea subcutanată)

Eficacitate clinică

Studiul WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorității clinice, care a evaluat eficacitatea și siguranța RoActemra la pacienții cu ACG.

Două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durata de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părții a 2-a a fost să evalueze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra, rata de recurență și nevoia de tratament cu RoActemra după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului RoActemra de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecți tratate cu RoActemra administrat subcutanat (162 mg în fiecare săptămână și 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecților li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu RoActemra și unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului și înainte de inițierea tratamentului cu RoActemra (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Durata terapiei cu corticosteroizi pe durata screening-ului în studiul WA28119

| | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50 | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51 | RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100 | RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49 |
|----------------------|---|---|---|--|
| Durata (zile) | | | | |
| Medie (DS) | 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 |
| Minim - Maxim | 6 - 63 | 12 - 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit (Tabelul 4).

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporția pacienților care au obținut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit (Tabelul 4).

A fost observat un efect superior, semnificativ statistic, al tratamentului cu RoActemra, față de placebo, în obținerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la săptămâna 52 de tratament cu RoActemra plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 4.

Criteria secundare

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidențiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și pentru grupul cu RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificație de 0,01). Doza de RoActemra administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienții care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum și la cei cu boală nou apărută (Tabelul 4).

Doza cumulativă de glucocorticoizi

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu RoActemra, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză separată a pacienților care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienții care au necesitat terapie de salvare în grupul cu RoActemra administrat săptămânal și la interval de două săptămâni au fost de 3129,75 mg și, respectiv, de 3847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni și decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4023,5 mg și, respectiv, 5389,5 mg.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul WA28119

| | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50 | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51 | RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100 | RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49 |
|---|---|---|---|--|
| Criteriul principal de evaluare final | | | | |
| ****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) | | | | |
| Respondenți la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferența neajustată între proporții (ÎI 99,5%) | N/A | N/A | 42%* (18,00; 66,00) | 39,06%* (12,46; 65,66) |
| Criteriu-cheie secundar de evaluare final | | | | |
| Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) | | | | |
| Respondenți la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferența neajustată între proporții (ÎI 99,5%) | N/A | N/A | 38,35%* (17,89; 58,81) | 35,41%** (10,41; 60,41) |

| | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50 | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51 | RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100 | RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49 |
|---|--|--|---|---|
| Alte criterii secundare finale de evaluare | | | | |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) RR (ÎÎ 99%) | N/A | N/A | 0,23* (0,11; 0,46) | 0,28** (0,12; 0,66) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) RR (ÎÎ 99%) | N/A | N/A | 0,39** (0,18; 0,82) | 0,48 (0,20; 1,16) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (ÎÎ 99%) | N/A | N/A | 0,23*** (0,09; 0,61) | 0,42 (0,14; 1,28) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (ÎÎ 99%) | N/A | N/A | 0,36 (0,13; 1,00) | 0,67 (0,21; 2,10) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (ÎÎ 99%) | N/A | N/A | 0,25*** (0,09; 0,70) | 0,20*** (0,05; 0,76) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (ÎÎ 99%) | N/A | N/A | 0,44 (0,14; 1,32) | 0,35 (0,09; 1,42) |
| <i>Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)</i> <i>mediană la Săptămâna 52 (grupurile</i> <i>cu tocilizumab vs placebo+26²)</i> | 3296,00 | N/A | 1862,00* | 1862,00* |
| <i>mediană la Săptămâna 52 (grupurile</i> <i>cu tocilizumab vs placebo +52²)</i> | N/A | 3817,50 | 1862,00* | 1862,00* |
| Obiective exploratorii | | | | |
| Rata anualizată de recurență, Săptămâna 52 [§] Medie (DS) | 1,74 (2,18) | 1,30 (1,84) | 0,41 (0,78) | 0,67 (1,10) |

* p<0,0001

** p<0,005 (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității)

***Valoarea p descriptiv <0,005

****Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisiune: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 –Pacienții trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat

¹ analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică și apariția primului episod de acutizare a bolii

² valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

§ nu a fost efectuată analiza statistică

N/A= Nu se aplică

RR = Rata de risc

ÎÎ = Interval de încredere

Rezultatele privind calitatea vieții

În studiul WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice și mentale (PCS și, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul inițial și săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu RoActemra administrat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [4,10 și, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni; -0,28, placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni; -1.49], cu toate că doar comparația dintre RoActemra administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, ÎI 99%: 8,6; 10,32) a arătat o diferență semnificativă statistic ($p=0,0024$). Pentru MCS, modificările medii între valoarea inițială și săptămâna 52 în grupurile cu RoActemra administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [7,28 și, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferențele nu au fost semnificative statistic [$p = 0,0252$ pentru administrare în fiecare săptămână, $p = 0,1468$ pentru administrare la interval de 2 săptămâni] și au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67]).

Evaluarea generală a pacientului privind activitatea bolii a utilizat o scală vizuală analogă 0-100 mm (SVA). Modificările medii ale SVA între valoarea inițială și săptămâna 52 au fost mai mici (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu RoActemra administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [-19,0, -25,3, respectiv], comparativ cu ambele grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni -3,4; placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni -7,2%], cu toate că numai grupul cu RoActemra administrat la fiecare 2 săptămâni plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni a prezentat o diferență semnificativă statistic față de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni $p = 0,0059$, și placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni $p = 0,0081$].

Modificările scorului FACIT-Fatigabilitate între momentul inițial și săptămâna 52 au fost calculate pentru toate grupurile. Modificările medii ale scorurilor [DS] au fost următoarele: 5,61 [10,115] pentru RoActemra administrat în fiecare săptămână plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 1,81 [8,836] pentru RoActemra administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,26 [10,702] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și -1,63 [6,753] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul inițial și săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru RoActemra administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,05 [0,215] pentru RoActemra administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,07 [0,293] pentru administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și de -0,02 [0,159] pentru administrarea de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Scorurile mai mari indică îmbunătățirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât și pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea RoActemra în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. Studiile I până la V au înrolat pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) și care au avut cel puțin opt articulații dureroase și șase articulații inflamate la momentul inițial.

În Studiul I, RoActemra a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III și V, RoActemra a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu MTX, comparativ cu placebo și MTX. În Studiul IV, RoActemra a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo și alte DMARD. Criteriul final de evaluare principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 de pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67%) nu au fost tratați anterior cu MTX. Au fost administrate doze de RoActemra 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de RoActemra 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu RoActemra 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceștia s-a administrat tratament deschis cu RoActemra 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul III a evaluat 623 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de RoActemra de 4 sau 8 mg/kg, sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul IV a evaluat 1220 de pacienți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de tocilizumab de 8 mg/kg sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de DMARD.

Studiul V a evaluat 499 de pacienți care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu inhibitorul TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de RoActemra de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul I, superioritatea RoActemra 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor I-V.

La pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienții din studiile I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienții tratați cu RoActemra a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu RoActemra (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienții din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienți la 52 de săptămâni și 33% din pacienți la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile II, III și IV, procentul de pacienți care au realizat un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost semnificativ mai mare (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, respectiv 18% vs. 11%) în grupul de pacienți tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,03$). În mod asemănător, procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31% comparativ cu 16%) la pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu pacienții tratați cu RoActemra 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,0001$).

Tabelul 5. Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

| Săptămăna | Studiul I AMBITION | | Studiul II LITHE | | Studiul III OPTION | | Studiul IV TOWARD | | Studiul 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 - Metotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala

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

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

Răspuns clinic important

După 2 ani de tratament cu RoActemra în asociere cu MTX, 14% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiografic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și a componentelor sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat RoActemra au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu RoActemra în asociere cu MTX s-a menținut în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienții din grupul de tratament cu RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Tabelul 6. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

| | PBO + MTX (+ TCZ din săptămâna 24) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|-------------------------|---|--------------------------------------|
| Scor Total Sharp-Genant | 1,13 | 0,29* |
| Scor de eroziune | 0,71 | 0,17* |
| Punctaj JSN | 0,42 | 0,12** |

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea spațiului articular

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

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

După un an de tratament cu RoActemra în asociere cu MTX, 85% dintre pacienți (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puțin, comparativ cu 67% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Această situație a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienți (93%; n=271) nu au prezentat progresia bolii între săptămâna 52 și săptămâna 104.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

La pacienții tratați cu RoActemra s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistice ale scorului HAQ-DI la pacienții tratați cu RoActemra, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut timp de până la 2 ani. La săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistice ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu RoActemra, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

RoActemra comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat RoActemra administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienților din brațul cu RoActemra li s-a administrat RoActemra (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

A fost observat un efect superior al tratamentului cu RoActemra în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul inițial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) și pentru toate criteriile finale de evaluare secundare ale studiului (tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)

| | ADA + Placebo (intravenos) N = 162 | TCZ + Placebo (subcutanat) N = 163 | valoarea p^(a) |
|--|---|---|---------------------------------|
| Criteriul final de evaluare principal – Modificarea medie la săptămâna 24 față de momentul inițial | | | |
| DAS28 (media ajustată) | -1,8 | -3,3 | |
| Diferența medie ajustată (Î 95%) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,0001 |
| Criteriile finale de evaluare secundare – Procentul de pacienți respondenți la săptămâna 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 |
| Răspuns ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Răspuns ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Răspuns ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^avaloarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare și pentru valorile inițiale ale criteriilor finale de evaluare continue

^bÎn cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru RoActemra și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (RoActemra 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacții adverse din brațul cu RoActemra au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu RoActemra a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestărilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de laborator de siguranță (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu RoActemra, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5%) din brațul cu RoActemra și doi pacienți (1,2%) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8%) din brațul cu RoActemra și cinci pacienți (3,1%) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu RoActemra și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu RoActemra a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica RoActemra este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinație a clearance-ului liniar și a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării RoActemra conduce la o creștere a expunerii mai mult decât proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai RoActemra nu se modifică în timp. Datorită dependenței clearance-ului total de concentrațiile serice ale RoActemra, timpul de înjumătățire al RoActemra este, de asemenea, dependent de concentrație și variază în funcție de concentrația serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populațiile de pacienți testate nu indică o relație între clearance-ul aparent și prezența anticorpilor anti-medicament.

PR

Administrare intravenoasă

Farmacocinetica RoActemra a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg RoActemra, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, o dată pe săptămână sau o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de RoActemra, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată \pm DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = 38000 ± 13000 h μ g/ml, concentrația minimă (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml și concentrația maximă (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml și ratele de acumulare pentru ASC și C_{\max} au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru C_{\min} (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru C_{\max} și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv C_{\min} . ASC, C_{\min} și C_{\max} ale RoActemra au crescut cu creșterea greutății corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate (\pm DS) ale ASC, C_{\min} și C_{\max} ale RoActemra la starea de echilibru au fost de 50000 ± 16800 μ g•h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml și, respectiv, $226 \pm 50,3$ μ g/ml, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației de RoActemra, astfel încât la pacienții tratați cu doze > 800 mg de RoActemra nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de RoActemra mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,07.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, RoActemra urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al RoActemra este dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de RoActemra. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de RoActemra, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

$T_{1/2}$ al RoActemra este dependent de concentrație. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai RoActemra nu s-au modificat în timp. A fost observată o creștere a ASC și a C_{\min} mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. C_{\max} crește proporțional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale C_{\min} au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

Farmacocinetica RoActemra a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săptămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni sau cu o doză de 4mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai RoActemra nu s-au modificat în funcție de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată (\pm DS) la starea de echilibru a ASC, C_{\min} și C_{\max} pentru RoActemra au fost de $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ și respectiv de $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, C_{\min} și C_{\max} au fost de 6,32, 6,30 și, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC, C_{\min} și C_{\max} a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată (\pm DS) la starea de echilibru a ASC, C_{\min} și C_{\max} pentru RoActemra au fost de $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ și respectiv de $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, C_{\min} și C_{\max} au fost de 2,67, 6,02 și, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC, C_{\min} a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru C_{\max} a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu PR, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de RoActemra (t_{\max}) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79%.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, $t_{1/2}$ efectiv este de până la 13 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de o săptămână și de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu PR, la starea de echilibru.

AIJs

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica RoActemra la pacienții cu AIJs a fost caracterizată printr-o analiză farmacocinetică a populației care a cuprins 140 pacienți tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu 12 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg), cu 162 mg subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Sunt disponibile date limitate referitoare la expunerile ca urmare a administrării subcutanate a RoActemra la pacienții cu AIJs cu vârstă mai mică de 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 10 kg.

Pacienții cu AIJs trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat RoActemra (vezi pct. 4.2).

Tabelul 8. Parametrii farmacocinetici estimați medii \pm DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs

| Parametrul farmacocinetic RoActemra | 162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg | 162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 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_{medie} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | $91,3 \pm 40,4$ | $101 \pm 43,2$ |
| Rata de acumulare pentru C_{\max} | 3,66 | 1,88 |
| Rata de acumulare pentru C_{\min} | 4,39 | 3,21 |
| Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ} * | 4,28 | 2,27 |

* τ = 1 săptămână sau 2 săptămâni pentru cele două scheme de administrare SC

După dozarea subcutanată, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, atât pentru schema de 162 mg în fiecare săptămână, cât și pentru cele la interval de 2 săptămâni.

Absorbție

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l, volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 5,7 mL/h la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al RoActemra la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme de 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru.

AIJp

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica RoActemra la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg), 162 mg SC la fiecare 2 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg) sau 162 mg SC la fiecare 3 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg).

Tabelul 9. Parametrii farmacocinetici estimați medii \pm DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp

| Parametrul farmacocinetic RoActemra | 162 mg la interval de 2 săptămâni, > 30 kg | 162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 30 kg |
|---|--|---|
| C_{max} (μ g/mL) | 29,4 \pm 13,5 | 75,5 \pm 24,1 |
| C_{min} (μ g/mL) | 11,8 \pm 7,08 | 18,4 \pm 12,9 |
| C_{medie} (μ g/mL) | 21,7 \pm 10,4 | 45,5 \pm 19,8 |
| Rata de acumulare pentru C_{max} | 1,72 | 1,32 |
| Rata de acumulare pentru C_{min} | 3,58 | 2,08 |
| Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ} * | 2,04 | 1,46 |

* τ = 2 săptămâni sau 3 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După dozarea IV, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (GC < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg (GC ≥ 30 kg). După dozarea SC, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, pentru ambele scheme de 162 mg cu administrare subcutanată la interval de 2 săptămâni și la interval de 3 săptămâni.

Absorbție

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 96%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,97 l, de distribuție periferic a fost de 2,03 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,0 l.

Eliminare

Analiza farmacocinetică a populației pentru pacienții cu AIJp a evidențiat un impact proporțional cu mărimea corpului asupra clearance-ului liniar, astfel că trebuie luat în considerare dozajul bazat pe greutatea corporală (vezi Tabelul 9).

După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv la RoActemra la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții \geq 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 6,25 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

ACG

Administrare subcutanată

Farmacocinetica RoActemra la pacienții cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populației aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienți cu ACG, tratați cu o doză de 162 mg RoActemra administrată subcutanat în fiecare săptămână sau cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la interval de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeași structură ca și modelul de analiză farmacocinetică a populației dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienții cu PR (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici estimați medii \pm DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG

| Parametrul FC pentru Tocilizumab | Subcutanat | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| | 162 mg la interval de 2 săptămâni | 162 mg în fiecare săptămână |
| C_{max} (μ g/ml) | 19,3 \pm 12,8 | 73 \pm 30,4 |
| C_{min} (μ g/ml) | 11,1 \pm 10,3 | 68,1 \pm 29,5 |
| C_{medie} (μ g/ml) | 16,2 \pm 11,8 | 71,3 \pm 30,1 |
| Rata de acumulare pentru C_{max} | 2,18 | 8,88 |
| Rata de acumulare pentru C_{min} | 5,61 | 9,59 |
| Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ} * | 2,81 | 10,91 |

* τ = 2 săptămâni sau 1 săptămână pentru cele două scheme terapeutice SC

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de RoActemra a fost aproape în platou, cu fluctuații foarte mici între valorile minime și cele maxime, în timp ce au existat fluctuații semnificative în cazul administrării RoActemra la interval de 2 săptămâni.

Aproximativ 90% din concentrația plasmatică la starea de echilibru (ASC_{τ}) a fost atinsă până în săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni și până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentrația minimă a RoActemra la starea de echilibru este cu 50% mai mare la această populație în raport cu concentrațiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populației cu AR. Aceste diferențe apar din motive necunoscute. Diferențele farmacocinetice nu sunt însoțite de diferențe semnificative între parametrii farmacodinamici și, din această cauză, nu se cunoaște relevanța clinică.

La pacienții cu AGC, a fost observată o expunere mai ridicată la pacienții cu o greutate corporală mai mică. În cazul schemei de dozare de 162 mg în fiecare săptămână, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 51% mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. În cazul schemei de dozare de 162 mg la interval de 2 săptămâni, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 129% mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. Pentru pacienții cu greutate mai mare de 100 kg datele sunt limitate (n=7).

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu ACG, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale T_{max} au fost 3 zile după administrarea RoActemra în fiecare săptămână și 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuție

La pacienții cu ACG, volumul de distribuție central a fost de 4,09 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,37 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,46 l.

Eliminare

Clearance-ul total al RoActemra a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 6,7 ml/h la pacienții cu ACG.

La pacienții cu ACG, la starea de echilibru, $t_{1/2}$ efectiv al RoActemra a variat între 18,3 și 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal și între 4,2 și 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La concentrații serice crescute, când clearance-ul total al RoActemra este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populație a rezultat un $t_{1/2}$ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală: Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii RoActemra. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației în studiile clinice pentru PR și ACG aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault $<$) nu influențează farmacocinetica RoActemra.

Aproximativ o treime dintre pacienții înrolați în studiul pentru ACG au avut insuficiență renală moderată la momentul inițial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la RoActemra la acești pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii RoActemra.

Vârstă, sex și grup etnic: Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și ACG a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica RoActemra.

Rezultatele din analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu AIJs și AIJp au confirmat că dimensiunea corporală este singura covariabilă care are un impact apreciabil asupra farmacocineticii RoActemra, inclusiv eliminarea și absorbția, astfel încât trebuie să se ia în considerare administrarea dozelor în funcție de greutatea corporală (vezi tabelele 8 și 9).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea și toxicitatea asupra dezvoltării și a funcției reproductive.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu RoActemra. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu RoActemra. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător, iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că RoActemra nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare (> 100 x expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg și zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrion-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materno-fetale, nu poate fi exclusă o relație a acestor descoperiri cu RoActemra.

Tratamentul cu un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturarea sexuală.

Profilul de siguranță non-clinic al RoActemra la maimuța cynomolgus nu sugerează o diferență între calea de administrare subcutanată și cea intravenoasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
L-arginină/Clorhidrat de L-arginină
L-metionină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,9 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix. Seringa este prevăzută cu un sistem de protecție rigid pentru ac (sigiliu din elastomer cu un înveliș din polipropilenă) și un piston (din cauciuc butilic cu un înveliș din fluoro-rezină).

Ambalaje cu 4 seringi preumplute **și ambalaje multiple care conțin 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute.**

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

RoActemra este disponibil sub formă de seringă preumplută pentru utilizare unică, prevăzută cu un dispozitiv de siguranță pentru ac. După ce seringă preumplută a fost scoasă din frigider, trebuie să se aștepte 25 până la 30 de minute înainte de administrarea injecției de RoActemra, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei (18°C până la 28°C). Seringa nu trebuie agitată. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de 5 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă seringă preumplută nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteți apăsa pistonul după introducerea acului în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă orice parte a seringii preumplute pare deteriorată.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea RoActemra în seringă preumplută sunt prezentate în prospect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 16 Ianuarie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține RoActemra (tocilizumab) 162 mg în 0,9 ml.

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1), direcționat împotriva receptorilor solubili și ai celor membranari ai interleukinei-6.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (ACTPen).

Soluție incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru

- tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, RoActemra poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că RoActemra scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

RoActemra este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici (vezi pct. 4.2).

RoActemra poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX (vezi pct. 4.2).

RoActemra poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

RoActemra este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tocilizumab în forma farmaceutică cu utilizare subcutanată se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut. Tratamentul trebuie inițiat de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, AIJs, AIJp și/sau ACG.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani, deoarece există un risc potențial de injectare intramusculară din cauza stratului mai subțire al țesutului subcutanat.

Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal își poate injecta singur RoActemra numai dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar și a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienții care trec de la terapia cu tocilizumab pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat.

Tuturor pacienților tratați cu RoActemra trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al pacientului, iar pacienții sau părinții/reprezentanții legali ai pacienților trebuie instruiți să informeze un profesionist din domeniul sănătății înainte de a administra următoarea doză, dacă prezintă simptome ale unei reacții alergice. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacțiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

PR

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat, o dată la interval de o săptămână.

Sunt disponibile informații limitate în ceea ce privește trecerea pacienților de la RoActemra forma farmaceutică intravenoasă la RoActemra forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienții care au trecut de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății calificat.

ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. RoActemra poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

RoActemra în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreția medicului și alegerea pacientului.

PR și ACG

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiune |
|---|---|
| > 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN) | <p>Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.</p> <p>Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).</p> <p>Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.</p> |
| > 3 până la 5 x LSN | <p>Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.</p> <p>Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.</p> |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu RoActemra, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$.

| Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$) | Acțiune |
|---|--|
| NAN > 1 | Menținerea dozei. |
| NAN între 0,5 și 1 | <p>Se întrerupe administrarea de RoActemra.</p> <p>Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.</p> |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl) | Acțiune |
|---|---|
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește |

RA and GCA

Doză omisă

Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții săptămânale de RoActemra în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecții de RoActemra cu administrare la interval de 2 săptămâni, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-și administreze imediat doza omisă, iar următoarea doză să fie administrată în următoarea zi programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici > 65 de ani.

Insuficiență renală:

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică:

RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea RoActemra cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutateii corporale a pacientului pe parcursul timpului. RoActemra poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu MTX.

Pacienți cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani.

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat RoActemra.

Pacienți cu AIJp:

La pacienții cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (AIJs și AIJp)

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau dozele altor medicamente utilizate concomitent trebuie modificate sau administrarea acestora trebuie oprită și terapia cu tocilizumab trebuie întreruptă, până când situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe comorbidități care pot modifica valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acțiune |
|-----------------------------------|--|
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x față de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN. |
| > 5 x față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a terapiei cu RoActemra în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

| Valori de laborator (celule x 10 ⁹ /l) | Acțiune |
|---|---|
| NAN > 1 | Se menține doza. |
| NAN între 0,5 și 1 | Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a terapiei cu RoActemra în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

| Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl) | Acțiune |
|---|--|
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ / μl, se reîncepe tratamentul cu RoActemra. |
| < 50 | Tratamentul cu RoActemra se oprește. Decizia de întrerupere a terapiei cu RoActemra în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Reducerea frecvenței administrării tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienții cu AIJs sau AIJp.

Siguranța și eficacitatea formei farmaceutice cu administrare subcutanată a RoActemra la copii cu alte afecțiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent luată în considerare la pacienții care nu prezintă îmbunătățiri în această perioadă.

Doză omisă

Dacă un pacient cu AIJs omite administrarea unei injecții subcutanate săptămânale de RoActemra, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie îndrumat/ă să utilizeze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de RoActemra din cadrul schemei de administrare la interval de 2 săptămâni într-un interval de 7 zile de la doza programată, el/ea ar trebui îndrumat/ă să utilizeze doza omisă imediat, iar următoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecții subcutanate de RoActemra în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce își amintește și să administreze doza următoare în ziua programată obișnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de RoActemra pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să administreze RoActemra, trebuie să contacteze medicul curant sau farmacistul.

Mod de administrare

RoActemra este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției, pacienții își pot injecta singuri RoActemra, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceștia. Conținutul total (0,9 ml) al stiloului injector (pen-ului) preumplut trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, coapsă și parte superioară a brațului) trebuie schimbate, iar injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea RoActemra în stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

RoActemra pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării pe cale intravenoasă.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei medicamentului administrat trebuie înregistrat clar.

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv RoActemra, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu RoActemra nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de RoActemra trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea RoActemra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispuce la infecții.

La pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum RoActemra, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul RoActemra asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu RoActemra. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu RoActemra. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu RoActemra apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

Reactivare virală

Reactivarea virală (de exemplu, hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu RoActemra, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei, au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu RoActemra (vezi pct. 4.8). RoActemra trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcerări intestinale sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce

indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei care poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea RoActemra (vezi pct. 4.8). Astfel de reacții pot fi mai severe și potențial letale la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate în timpul tratamentului anterior cu tocilizumab, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea de RoActemra trebuie oprită imediat, se inițiază tratamentul adecvat, iar tratamentul cu RoActemra se întrerupe definitiv.

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

Tratamentul cu RoActemra, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Prin urmare, se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul la pacienții cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu RoActemra au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a acestor valori crescute a fost observată atunci când RoActemra a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu RoActemra, au fost observate cazuri grave de leziuni hepatice severe induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea RoActemra la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, ACG, AIJs și AIJp, valorile ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întreruperarea tratamentului cu RoActemra, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc $> 3-5 \times \text{LSN}$, tratamentul cu RoActemra trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu RoActemra 8 mg/kg administrat în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu RoActemra, dacă aceștia prezintă un NAN sub $2 \times 10^9/l$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu RoActemra la pacienții cu un număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu l$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu RoActemra efectuate până în prezent, nu a existat nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

La pacienții cu PR și ACG, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN și a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienții cu AIJs și AIJp, neutrofilele și trombocitele trebuie monitorizate în momentul celei de-a doua administrări și ulterior, conform regulilor de bună practică clinică (vezi pct. 4.2).

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu RoActemra au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiente.

La pacienții cu PR și ACG, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu RoActemra. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu RoActemra.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu RoActemra deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu RoActemra și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficient atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea tratamentului cu RoActemra, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții vârstnici, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului cu RoActemra trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

Asocierea cu inhibitori TNF

Nu există experiență în utilizarea RoActemra cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR. Nu se recomandă administrarea RoActemra în asociere cu alte medicamente biologice.

ACG

RoActemra în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în acest tratament nu a fost stabilită. Glucocorticoizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicului și ghidurile terapeutice.

AIJs

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de RoActemra 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaționale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării RoActemra la pacienții cu PR. La pacienții cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la RoActemra.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți de citokine, cum este RoActemra .

Studiile *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. RoActemra normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de RoActemra, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul RoActemra asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea RoActemra la femeile gravide. Un studiu la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrion-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

RoActemra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreția RoActemra în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu RoActemra, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu RoActemra.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

RoActemra are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, ameteți)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele provenite de la 4510 de pacienți expuși la RoActemra în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienți au participat la studii clinice pentru PR (n=4009), restul experienței clinice provenind din studiile pentru ACG (n=149), AIJp (n=240) și AIJs (n=112). Profilul de siguranță al RoActemra pentru aceste indicații rămâne similar și nediferențiat.

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecții grave, complicații ale diverticulitei și reacții de hipersensibilitate.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

RA apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a RoActemra pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienții tratați cu RoActemra

| Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe | Categoría de frecvență, cu termenul preferat | | | |
|--|--|---|--------------------------|---|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
| Infecții și infestări | Infecții ale tractului respirator superior | Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster | Diverticulită | |
| Tulburări hematologice și limfatice | | Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3} |
| Tulburări endocrine | | | Hipotiroidism | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hipercolesterolemie* | | Hipertrigliceridemie | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee, amețeli | | |
| Tulburări oculare | | Conjunctivită | | |
| Tulburări vasculare | | Hipertensiune arterială | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Tuse, dispnee | | |
| Tulburări gastro-intestinale | | Durere abdominală, ulcerații bucale, gastrită | Stomatită, ulcer gastric | |
| Tulburări hepatobiliare | | | | Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficiență hepatică |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Erupecie cutanată tranzitorie, prurit, urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson ³ |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | Nefrolitiază | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacție la locul de administrare | Edem periferic, reacție de hipersensibilitate | | |
| Investigații diagnostice | | Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creștere a bilirubinemiei totale* | | |

*Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct. 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la TCZ în studiile clinice.

Administrarea subcutanată

PR

Siguranța administrării subcutanate a RoActemra în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea și siguranța RoActemra administrat în doză de 162 mg, o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1262 de pacienți cu PR. La toți pacienții s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranța și imunogenitatea RoActemra administrat subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra administrat intravenos și nu au fost observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1). O frecvență mai mare a reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în brațele în care s-a

administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu brațele în care s-a administrat placebo subcutanat și forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

Reacții la nivelul locului de injectare

În timpul perioadei controlate de 6 luni, în studiul clinic SC-I, frecvența reacțiilor la locul de injectare a fost de 10,1% (64/631) în cazul administrării subcutanate de RoActemra și de 2,4% (15/631) în cazul administrării subcutanate de placebo (grupul în care a fost administrată forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă), intervalul de administrare în ambele cazuri fiind o dată la o săptămână. Severitatea reacțiilor la locul de injectare (inclusiv eritem, prurit, durere și hematom) a fost ușoară până la moderată. Majoritatea reacțiilor s-au remis fără administrarea unui tratament și niciuna dintre reacții nu a necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Imunogenitate

În studiul clinic SC-I, în perioada controlată de 6 luni, un total de 625 de pacienți tratați cu RoActemra 162 mg la interval de o săptămână, au fost testați pentru a verifica prezența anticorpilor anti-RoActemra. Cinci pacienți (0,8%) au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra pozitivi; în afară de aceștia, toți pacienții au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra neutralizanți. Un pacient a fost depistat pozitiv în urma testului pentru izotipul IgE (0,2%).

În studiul SC-II, în faza controlată cu durata de 6 luni, un total de 434 de pacienți care au fost tratați cu RoActemra 162 mg, la interval de 2 săptămâni, au fost testați pentru a verifica prezența anticorpilor anti-RoActemra. Șapte pacienți (1,6%) au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra pozitivi; dintre aceștia, șase (1,4%) au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra neutralizanți. Patru pacienți au fost depistați pozitiv în urma testului pentru izotipul IgE (0,9%).

Nu a fost observată nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Tulburări hematologice:

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 2,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat RoActemra subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relație clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ și apariția infecțiilor grave.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat RoActemra, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu durata de 6 luni, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times$ LSN la 6,5% și, respectiv 1,4% dintre pacienții la care s-a administrat RoActemra subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului SC-I cu RoActemra cu durata de 6 luni, 19% dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), 9% dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Administrarea subcutanată

AIJs

Profilul de siguranță al RoActemra administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi secțiunea Reacții adverse de mai sus).

Infecții

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu RoActemra SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu RoActemra IV.

Reacții la locul de injectare (RLI)

În studiul cu RoActemra administrat SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) pacienți cu AIJs au raportat RLI la RoActemra SC. Cele mai frecvente RLI au fost eritemul, pruritul, durerea și tumefacția la locul de injectare. Majoritatea RLI raportate au fost evenimente de Gradul 1 și toate RLI raportate au fost evenimente lipsite de gravitate, niciuna dintre RLI nu a necesitat retragerea pacientului din tratament sau întreruperea administrării dozei.

Imunogenitate

În studiul cu RoActemra administrat SC (WA28118), 46 dintre cei 51 (90,2%) de pacienți testați pentru anticorpi anti-tocilizumab la momentul inițial au avut cel puțin un rezultat la testul de screening ulterior momentului inițial. Niciun pacient nu a dezvoltat anticorpi pozitivi anti-tocilizumab ulterior momentului inițial.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare de RoActemra SC (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub $1 \times 10^9/l$ la 23,5% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ a avut loc la 2% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC. O creștere a ALT sau a AST la $\geq 3 \times$ LSN a avut loc la 9,8% și, respectiv, 4,0% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC.

Parametri lipidici

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare SC (WA28118), 23,4% și, respectiv, 35,4% dintre pacienți au înregistrat o creștere ulterior momentului inițial a valorii colesterolului LDL până la ≥ 130 mg/dl și a valorii colesterolului total până la ≥ 200 mg/dl în orice moment pe durata tratamentului în cadrul studiului.

Administrarea subcutanată

AIJp

Profilul de siguranță al RoActemra administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienți copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienților la RoActemra la nivelul populației totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienți-ani pentru administrarea IV și de 50,4 pacienți-ani pentru forma farmaceutică cu administrare SC. În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu AIJp a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra, cu excepția RLI (vezi Tabelul 1). Pacienții cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecțiilor cu RoActemra SC, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În cadrul studiului cu RoActemra SC, frecvența infecțiilor în rândul pacienților cu AIJp tratați cu RoActemra SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJp tratați cu RoActemra IV.

Reacții la locul de injectare

În total, 28,8% (15/52) dintre pacienții cu AIJp au manifestat RLI la administrarea RoActemra SC. Aceste RLI au survenit la 44% dintre pacienții cu greutatea de 30 kg sau mai mare, comparativ cu 14,8% dintre pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg. Cele mai frecvente RLI au fost

eritem, tumefacție, hematom, durere și prurit la locul de injectare. Toate RLI raportate au fost evenimente non-grave, de gradul 1, și niciuna dintre RLI nu a necesitat oprirea tratamentului pacientului sau întreruperea administrării dozelor.

Imunogenitate

În studiul privind administrarea SC, 5,8% [3/52] dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-tocilizumab neutralizanți, fără a manifesta vreo reacție de hipersensibilitate gravă sau semnificativă clinic. Dintre acești 3 pacienți, unul s-a retras ulterior din studiu. Nu a fost observată nicio corelație între formarea anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

În cadrul monitorizării obișnuite de laborator a întregii populații expuse la RoActemra a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 15,4% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC. La 9,6% și, respectiv, la 3,8% dintre pacienții tratați cu RoActemra SC s-a înregistrat o creștere a valorilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN. Niciunul dintre pacienții tratați cu RoActemra SC nu a manifestat o scădere la $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a numărului de trombocite.

Parametri lipidici

În studiul privind administrarea SC, 14,3% și 12,8% dintre pacienți au prezentat creșteri față de valorile inițiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl și, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

Administrarea subcutanată

ACG

Siguranța administrării subcutanate a RoActemra a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III (WA28119) cu 251 pacienți cu ACG. Durata totală a expunerii în pacienți-ani la nivelul întregii populații tratate cu RoActemra a fost de 138,5 pacienți-ani pe parcursul fazei placebo-controlate, cu protocol dublu-orb, cu durata de 12 luni, a studiului. Profilul general de siguranță observat în grupurile de tratament cu RoActemra a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al RoActemra (vezi Tabelul 1).

Infecții

Incidența infecțiilor/infecțiilor grave a fost echilibrată între grupul cu RoActemra administrat săptămânal (200,2/9,7 evenimente per 100 de pacienți-ani) și cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute progresiv în decurs de 26 săptămâni (156,0/4,2 evenimente per 100 pacienți-ani), respectiv cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (210,2/12,5 evenimente per 100 de pacienți-ani).

Reacții la locul de injectare

În grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, un total de 6% (6/100) pacienți au raportat o reacție adversă la locul unei injecții subcutanate. Nu a fost raportată nicio reacție la locul injectării ca eveniment advers grav sau care să necesite întreruperea tratamentului.

Imunogenitate

În grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, un pacient (1,1%, 1/95) a dezvoltat anticorpi anti-RoActemra neutralizanți, care nu corespundeau însă izotipului IgE. Acest pacient nu a prezentat nicio reacție de hipersensibilitate sau reacție la locul injectării.

Tulburări hematologice:

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu RoActemra a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub $1 \times 10^9/l$ la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat RoActemra, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni, cu RoActemra, un pacient (1%, 1/100) din grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu RoActemra, au fost observate creșteri ale ALT la valori ≥ 3 x LSN la 3% dintre pacienții grupului la care s-a administrat subcutanat RoActemra, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2% în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni. O creștere a AST la valori > 3 LSN a fost observată la 1% dintre pacienții grupului cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu RoActemra, 34% dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total la valori $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), 15% dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de RoActemra.

Administrare intravenoasă

PR

Siguranța administrării RoActemra a fost studiată în 4 studii clinice controlate cu placebo (studiile II, III, IV și V), un studiu clinic controlat cu MTX (studiul I) și perioadele de extensie ale acestora (vezi pct. 5.1).

Perioada controlată dublu-orb a fost de 6 luni în patru studii clinice (studiile I, III, IV și V) și de până la 2 ani într-un studiu clinic (studiul II). În studiile clinice controlate, cu design dublu-orb, la 774 pacienți s-a administrat RoActemra 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 de pacienți s-a administrat RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu RoActemra 8 mg/kg în monoterapie.

Populația cu expunere pe termen lung include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de RoActemra, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor clinice. Dintre cei 4009 pacienți ai acestei populații, 3577 au fost tratați timp cel puțin 6 luni, 3296 timp de cel puțin un an, 2806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1222 timp de 3 ani.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidența tuturor infecțiilor raportate în grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienți-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienți-ani în grupul tratat cu placebo și DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a infecțiilor în grupul tratat cu RoActemra a fost de 108 evenimente per 100 pacienți-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidența infecțiilor grave raportate în grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienți-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu placebo și DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu RoActemra și 1,5 evenimente per 100 pacienți-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populației expuse pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, inclusiv candidoză, aspergiloză, coccidioidomicoză și infecție cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie și artrită bacteriană. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale asociate cu RoActemra, au fost descrise inițial ca și complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale inferioare, fistule și abcese.

Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9% din pacienții din grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD și la 5,1% din pacienții din grupul tratat cu placebo și DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (au apărut la un total de 8 din 4009 pacienți, 0,2%) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea RoActemra și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienți (1,4%) din cei 4009 pacienți tratați cu RoActemra. Aceste reacții au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu RoActemra (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu RoActemra (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni au fost testați un număr de 2876 de pacienți pentru a verifica prezența anticorpilor anti-RoActemra. Din 46 de pacienți (1,6%) care au dezvoltat anticorpi anti-RoActemra, 6 au prezentat reacții de hipersensibilitate asociate, semnificative din punct de vedere medical, din care 5 au întrerupt tratamentul permanent. Treizeci de pacienți (1,1%) au dezvoltat anticorpi neutralizanți.

Valori hematologice anormale:

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu $< 0,1\%$ dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor NAN $< 1 \times 10^9/l$ a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub $0,5 \times 10^9/l$ au fost raportate la 0,3% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ a apărut la 1,7% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori > 3 x LSN au fost observate la 2,1% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5% dintre pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori > 5 x LSN au fost observate la 0,7% dintre pacienții tratați cu RoActemra în monoterapie și la 1,4% dintre pacienții tratați cu tocilizumab și DMARD, majoritatea dintre aceștia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de RoActemra de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2%. Un total de 5,8% dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la 2 x LSN și 0,4% au avut o creștere la valori > 2 x LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu RoActemra au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, iar 15% dintre pacienți au prezentat creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Malignitate

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Reacții adverse cutanate

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu RoActemra. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, cu toate că a fost raportată apariția neutropeniei, care a determinat limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: L04AC07.

Mecanism de acțiune

RoActemra se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice pentru PR cu RoActemra au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu RoActemra a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii RoActemra de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați cu RoActemra au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

În studiul clinic WA28119 pentru ACG au fost observate scăderi rapide similare ale PCR și VSH împreună cu creșteri ușoare ale concentrației medii de hemoglobină eritrocitară. La voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat RoActemra în doze de 2 până la 28 mg/kg intravenos și de 81 până la 162 mg subcutanat, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 2 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile inițiale, în mod dependent de doză. Pacienții cu PR și ACG au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecții sănătoși) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de RoActemra (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea RoActemra administrat subcutanat în ameliorarea semnelor și simptomelor PR și a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 4 articulații dureroase și 4 articulații inflamate la momentul inițial. La toți pacienții s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg o dată la interval de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg o dată la interval de o săptămână, va modifica expunerea

pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienții cu greutate corporală mică și scăzută la pacienții cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanță cu cel observat la pacienții tratați intravenos.

Răspuns clinic

Studiul SC-I a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, inclusiv la terapia cu unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF. În SC-I, 1262 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra subcutanat RoActemra 162 mg la interval de o săptămână sau RoActemra intravenos 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, în asociere cu DMARD non-biologice. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost diferența între procentul de pacienți care a atins un răspuns ACR20 la săptămâna 24. Rezultatele din studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Răspunsurile ACR în studiul SC-I (% pacienți) la săptămâna 24

| | SC-I ^a | |
|------------------------------|---|---|
| | TCZ subcutanat 162 mg săptămânal + DMARD N=558 | TCZ intravenos 8 mg/kg + DMARD N=537 |
| ACR20 la săptămâna 24 | 69,4% | 73,4% |
| Diferență ponderată (ÎI 95%) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 la săptămâna 24 | 47% | 48,6% |
| Diferență ponderată (ÎI 95%) | -1,8 (-7,5, 4,0) | |
| ACR70 la săptămâna 24 | 24% | 27,9% |
| Diferență ponderată (ÎI 95%) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = Populație per Protocol

Pacienții din studiul clinic SC-I au prezentat un scor al activității bolii (DAS28) la momentul inițial de 6,6 în brațul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în brațul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,5, în ambele brațe de tratament, iar un procent comparabil de pacienți au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în brațul cu administrare subcutanată (38,4%) și în brațul cu administrare intravenoasă (36,9%).

Răspuns radiografic

Răspunsul radiografic în cazul administrării subcutanate de RoActemra a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, la pacienții cu PR activă (SC-II). Studiul II a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns clinic inadecvat la tratamentul reumatologic pe existent, inclusiv unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un răspuns inadecvat la tratamentul cu cel puțin un inhibitor TNF. Au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial. În studiul SC-II, 656 de pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra RoActemra subcutanat 162 mg sau placebo, în asociere cu DMARD non-biologice.

În studiul SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și răspunsul a fost exprimat ca modificarea valorii medii Scorului Total Sharp (mTSS) de la momentul inițial. La săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienții tratați cu RoActemra subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,062 comparativ cu 1,23, p=0,0149 (van Elteren)).

Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții tratați cu RoActemra administrat intravenos.

În studiul SC-II, la săptămâna 24, la pacienții tratați cu RoActemra administrat subcutanat o dată la interval de două săptămâni, ACR20 a fost de 60,9%, ACR50 a fost de 39,8% și ACR70 a fost de 19,7% , comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la care ACR20 a fost de 31,5%, ACR50 de 12,3% și ACR70 a fost de 5,0%. Pacienții din brațul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul inițial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din brațul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 de la momentul inițial, de 3,1 în brațul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în brațul cu administrare de placebo, iar DAS28 < 26 a fost observat la 32% dintre pacienții din brațul cu administrare subcutanată și la 4% la cei din brațul cu administrare de placebo.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În studiul SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul inițial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în brațul cu administrare subcutanată, cât și în brațul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost de asemenea comparabil în brațul cu administrare subcutanată (65,2%) și în brațul cu administrare intravenoasă (67,4%), cu o diferență ponderată de -2,3% (ÎI 95% -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru brațul cu administrare subcutanată și de 6,54 în brațul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în brațul cu administrare subcutanată și de 9,65 în brațul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul inițial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost mai mare în cazul RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58%), comparativ cu placebo (46,8%). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice și mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu RoActemra subcutanat (6,5 și 5,3), comparativ cu placebo (3,8 și 2,9).

Administrarea subcutanată

AIJs

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJs și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei adecvate de RoActemra cu administrare subcutanată, profilurile farmacocinetic/farmacodinamic și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei cu administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu RoActemra în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (GC), pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 26) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra în fiecare săptămână (QW), iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n =25) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra la interval de 10 zile (Q10D; n=8) sau la interval de 2 săptămâni (Q2W; n=17), timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 51 de pacienți, 26 (51%) nu fuseseră tratați anterior cu RoActemra și la 25 (49%) se administrase RoActemra pe cale intravenoasă, trecerea la RoActemra cu administrare subcutanată fiind efectuată la momentul înrolării.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că RoActemra administrat subcutanat a îmbunătățit toți parametrii analizei exploratorii privind eficacitatea, incluzând scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (JADAS)-71, pentru pacienții netratați anterior cu TCZ, și a menținut toți parametrii exploratorii privind eficacitatea pentru pacienții care au trecut de la tratamentul cu RoActemra IV la cel cu RoActemra cu administrare subcutanată pe toată durata studiului pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (sub 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

AIJp

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJp și vârsta între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei adecvate de RoActemra cu administrare subcutanată, profilurile farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță au fost comparabile cu cele specifice schemei cu administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală (GC), pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 25) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra la interval de 2 săptămâni, iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n = 27) fiind tratați cu doze de 162 mg de RoActemra la interval de 3 săptămâni, timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 52 de pacienți, 37 (71%) nu fuseseră tratați anterior cu RoActemra și la 15 (29%) se administrase RoActemra pe cale intravenoasă, trecerea la RoActemra cu administrare subcutanată fiind efectuată la momentul înrolării.

Schemele pentru administrare subcutanată a RoActemra, în doze de 162 mg la interval de 3 săptămâni pentru pacienții cu greutatea sub 30 kg și în doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni pentru pacienții cu greutatea de 30 kg sau peste asigură o expunere farmacocinetică și răspunsuri farmacodinamice care susțin rezultate privind eficacitatea și siguranța similare cu cele obținute în cazul schemelor de tratament intravenos cu RoActemra pentru AIJp.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că RoActemra administrat subcutanat a îmbunătățit scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulații (*Juvenile Arthritis Activity Score, JADAS -71*) în cazul pacienților netratați anterior și a menținut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienților care au trecut de la tratamentul cu RoActemra pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

ACG

Eficacitate clinică

Studiul WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorității clinice, care a evaluat eficacitatea și siguranța RoActemra la pacienții cu ACG.

Două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durata de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părții a 2-a a fost să evalueze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra, rata de recurență și nevoia de tratament cu RoActemra după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului RoActemra de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecți tratate cu RoActemra administrat subcutanat (162 mg în fiecare săptămână și 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecților li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu RoActemra și unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului și înainte de inițierea tratamentului cu RoActemra (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Durata terapiei cu corticosteroizi pe durata screening-ului în studiul WA28119

| | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50 | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51 | RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100 | RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49 |
|----------------------|---|---|---|--|
| Durata (zile) | | | | |
| Medie (DS) | 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 |
| Minim - Maxim | 6 - 63 | 12 - 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit (Tabelul 4).

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporția pacienților care au obținut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit (Tabelul 4).

A fost observat un efect superior, semnificativ statistic, al tratamentului cu RoActemra, față de placebo, în obținerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la săptămâna 52 de tratament cu RoActemra plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 4.

Criterii secundare

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidențiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și pentru grupul cu RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificație de 0,01). Doza de RoActemra administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienții care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum și la cei cu boală nou apărută (Tabelul 4).

Doza cumulativă de glucocorticoizi

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu RoActemra, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză separată a pacienților care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienții care au necesitat terapie de salvare în grupul cu RoActemra administrat săptămânal și

la interval de două săptămâni au fost de 3129,75 mg și, respectiv, de 3847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni și decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4023,5 mg și, respectiv, 5389,5 mg.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul WA28119

| | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50 | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51 | RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100 | RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49 |
|--|---|---|---|--|
| Criteriul principal de evaluare final | | | | |
| ****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) | | | | |
| Respondenți la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferența neajustată între proporții (Î 99,5%) | N/A | N/A | 42%* (18,00; 66,00) | 39,06%* (12,46; 65,66) |
| Criteriu-cheie secundar de evaluare final | | | | |
| Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) | | | | |
| Respondenți la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferența neajustată între proporții (Î 99,5%) | N/A | N/A | 38,35%* (17,89; 58,81) | 35,41%** (10,41; 60,41) |
| Alte criterii secundare finale de evaluare | | | | |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) RR (Î 99%) | N/A | N/A | 0,23* (0,11; 0,46) | 0,28** (0,12; 0,66) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) RR (Î 99%) | N/A | N/A | 0,39** (0,18; 0,82) | 0,48 (0,20; 1,16) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (Î 99%) | N/A | N/A | 0,23*** (0,09; 0,61) | 0,42 (0,14; 1,28) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99%) | N/A | N/A | 0,36 (0,13; 1,00) | 0,67 (0,21; 2,10) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (Î 99%) | N/A | N/A | 0,25*** (0,09; 0,70) | 0,20*** (0,05; 0,76) |
| Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99%) | N/A | N/A | 0,44 (0,14; 1,32) | 0,35 (0,09; 1,42) |

| | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50 | Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51 | RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100 | RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49 |
|--|---|---|---|--|
| <i>Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)</i> | | | | |
| <i> mediană la Săptămâna 52</i> | 3296,00 | N/A | 1862,00* | 1862,00* |
| <i> (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26²)</i> | | | | |
| <i> mediană la Săptămâna 52</i> | N/A | 3817,50 | 1862,00* | 1862,00* |
| <i> (grupurile cu tocilizumab vs placebo +52²)</i> | | | | |
| Obiective exploratorii | | | | |
| Rata anualizată de recurență, Săptămâna 52 [§] | | | | |
| Medie (DS) | 1,74 (2,18) | 1,30 (1,84) | 0,41 (0,78) | 0,67 (1,10) |

* p<0,0001

** p<0,005 (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității)

***Valoarea p descriptiv <0,005

****Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisiune: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 –Pacienții trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat

¹ analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică și apariția primului episod de acutizare a bolii

² valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

[§] nu a fost efectuată analiza statistică

N/A= Nu se aplică

RR = Rata de risc

Î = Interval de încredere

Rezultatele privind calitatea vieții

În studiul WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice și mentale (PCS și, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul inițial și săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu RoActemra administrat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [4,10 și, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni; -0,28, placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni; -1.49], cu toate că doar comparația dintre RoActemra administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, Î 99%: 8,6; 10,32) a arătat o diferență semnificativă statistic (p=0,0024). Pentru MCS, modificările medii între valoarea inițială și săptămâna 52 în grupurile cu RoActemra administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [7,28 și, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferențele nu au fost semnificative statistic [p = 0,0252 pentru administrare în fiecare săptămână, p = 0,1468 pentru administrare la interval de 2 săptămâni] și au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67].

Evaluarea generală a pacientului privind activitatea bolii a utilizat o scală vizuală analogă 0-100 mm (SVA). Modificările medii ale SVA între valoarea inițială și săptămâna 52 au fost mai mici (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu RoActemra administrat subcutanat săptămânal și la

interval de 2 săptămâni [-19,0, -25,3, respectiv], comparativ cu ambele grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni -3,4; placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni -7,2%), cu toate că numai grupul cu RoActemra administrat la fiecare 2 săptămâni plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni a prezentat o diferență semnificativă statistic față de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni $p = 0,0059$, și placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni $p = 0,0081$].

Modificările scorului FACIT-Fatigabilitate între momentul inițial și săptămâna 52 au fost calculate pentru toate grupurile. Modificările medii ale scorurilor [DS] au fost următoarele: 5,61 [10,115] pentru RoActemra administrat în fiecare săptămână plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 1,81 [8,836] pentru RoActemra administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,26 [10,702] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și -1,63 [6,753] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul inițial și săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru RoActemra administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,05 [0,215] pentru RoActemra administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,07 [0,293] pentru administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și de -0,02 [0,159] pentru administrarea de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul inițial și săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru RoActemra administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,05 [0,215] pentru RoActemra administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,07 [0,293] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și de -0,02 [0,159] pentru placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Scorurile mai mari indică îmbunătățirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât și pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. Studiile I până la V au înrolat pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) și care au avut cel puțin opt articulații dureroase și șase articulații inflamate la momentul inițial.

În Studiul I, RoActemra a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III și V, RoActemra a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu MTX, comparativ cu placebo și MTX. În Studiul IV, RoActemra a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo și alte DMARD. Criteriul final de evaluare principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 de pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67%) nu au fost tratați anterior cu MTX. Au fost administrate doze de RoActemra 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de RoActemra 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament

orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu RoActemra 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceștia s-a administrat tratament deschis cu RoActemra 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul III a evaluat 623 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de RoActemra de 4 sau 8 mg/kg, sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul IV a evaluat 1220 de pacienți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de tocilizumab de 8 mg/kg sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de DMARD.

Studiul V a evaluat 499 de pacienți care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu inhibitorul TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul I, superioritatea RoActemra 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor I - V, aflate în desfășurare.

La pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienții din studiile I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienții tratați cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,1-3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienții din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienți la 52 de săptămâni și 33% din pacienți la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile II, III și IV, procentul de pacienți care au realizat un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost semnificativ mai mare (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, respectiv 18% vs. 11%) în grupul de pacienți tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,03$). În mod asemănător, procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31% comparativ cu 16%) la pacienții tratați cu RoActemra 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu pacienții tratați cu RoActemra 4 mg/kg și DMARD ($p < 0,0001$).

Tabelul 5. Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala

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

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

Răspuns clinic important

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiografic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și a componentelor sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat RoActemra au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menținut în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienții din grupul de tratament cu RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Tabelul 6. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

| | PBO + MTX (+ TCZ din săptămâna 24) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|-------------------------|--|------------------------------|
| Scor Total Sharp-Genant | 1,13 | 0,29* |
| Scor de eroziune | 0,71 | 0,17* |
| Punctaj JSN | 0,42 | 0,12** |

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea spațiului articular

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

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

După un an de tratament cu RoActemra în asociere cu MTX, 85% dintre pacienți (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puțin, comparativ cu 67% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Această situație a rămas nemodificată după 2 ani de

tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienți (93%; n=271) nu au prezentat progresia bolii între săptămâna 52 și săptămâna 104.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

La pacienții tratați cu RoActemra s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistice ale scorului HAQ-DI la pacienții tratați cu RoActemra, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut timp de până la 2 ani. La săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu RoActemra 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistice ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu RoActemra, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat RoActemra administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienților din brațul cu RoActemra li s-a administrat RoActemra (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

A fost observat un efect superior al tratamentului cu RoActemra în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul inițial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) și pentru toate criteriile finale de evaluare secundare ale studiului (tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)

| | ADA + Placebo (intravenos) N = 162 | TCZ + Placebo (subcutanat) N = 163 | valoarea p^(a) |
|--|---|---|---------------------------------|
| Criteriul final de evaluare principal - Modificarea medie la săptămâna 24 față de momentul inițial | | | |
| DAS28 (media ajustată) | -1,8 | -3,3 | |
| Diferența medie ajustată (Î 95%) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,0001 |
| Criteriile finale de evaluare secundare - Procentul de pacienți respondenți la săptămâna 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 |
| Răspuns ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Răspuns ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Răspuns ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^avaloarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare și pentru valorile inițiale ale criteriilor finale de evaluare continue

^bÎn cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (RoActemra 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacții adverse din brațul cu RoActemra au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu RoActemra a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestărilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de laborator de siguranță (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu RoActemra, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5%) din brațul cu RoActemra și doi pacienți (1,2%) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8%) din brațul cu RoActemra și cinci pacienți (3,1%) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu RoActemra și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu RoActemra a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

5.2 Proprietăți farmacinetice

Farmacinetica RoActemra este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinație a clearance-ului liniar și a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării RoActemra conduce la o creștere a expunerii mai mult decât proporțional cu doza. Parametrii farmacinetici ai RoActemra nu se modifică în timp. Datorită dependenței clearance-ului total de concentrațiile serice ale RoActemra, timpul de înjumătățire al RoActemra este, de asemenea, dependent de concentrație și variază în funcție de concentrația serică. Analizele farmacinetice efectuate până în prezent pentru toate populațiile de pacienți testate nu indică o relație între clearance-ul aparent și prezența anticorpilor anti-medicament.

PR

Administrare intravenoasă

Farmacinetica RoActemra a fost determinată utilizând analiza farmacinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg RoActemra, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, o dată pe săptămână sau o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de RoActemra, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată \pm DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = 38000 ± 13000 h μ g/ml, concentrația minimă (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml și concentrația maximă (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml și ratele de acumulare pentru ASC și C_{\max} au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru C_{\min} (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru C_{\max} și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv C_{\min} . ASC, C_{\min} și C_{\max} ale RoActemra au crescut cu creșterea greutatei corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate (\pm DS) ale ASC, C_{\min} și C_{\max} ale RoActemra la starea de echilibru au fost de 50000 ± 16800 μ g•h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml și, respectiv, $226 \pm 50,3$ μ g/ml, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației de RoActemra, astfel încât la pacienții tratați cu doze > 800 mg de RoActemra nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de RoActemra mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,07.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, RoActemra urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al RoActemra este dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de RoActemra. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de RoActemra, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

$T_{1/2}$ al RoActemra este dependent de concentrație. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai RoActemra nu s-au modificat în timp. A fost observată o creștere a ASC și a C_{min} mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. C_{max} crește proporțional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale C_{min} au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

Farmacocinetica RoActemra a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săptămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni sau cu o doză de 4mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai RoActemra nu s-au modificat în funcție de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată (\pm DS) la starea de echilibru a ASC, C_{min} și C_{max} pentru RoActemra au fost de $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, C_{min} și C_{max} au fost de 6,32, 6,30 și, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC, C_{min} și C_{max} a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată (\pm DS) la starea de echilibru a ASC, C_{min} și C_{max} pentru RoActemra au fost de $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC, C_{min} și C_{max} au fost de 2,67, 6,02 și, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC, C_{min} a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru C_{max} a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu PR, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de RoActemra (t_{max}) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79%.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, $t_{1/2}$ aparent dependent de concentrație este de până la 12 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de o săptămână și de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu PR, la starea de echilibru.

AIJs

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica RoActemra la pacienții cu AIJs a fost caracterizată printr-o analiză farmacocinetică a populației care a cuprins 140 pacienți tratați cu doza de 8 mg/kg IV la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 12 mg/kg IV la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai

mică de 30 kg), cu doza de 162 mg administrată subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 10 zile sau la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Sunt disponibile date limitate referitoare la expunerile ca urmare a administrării subcutanate a RoActemra la pacienții cu AIJs cu vârstă mai mică de 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 10 kg.

Pacienții cu AIJs trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat RoActemra (vezi pct. 4.2).

Tabelul 8. Parametrii farmacocinetici estimați medii \pm DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs

| Parametrul farmacocinetic RoActemra | 162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg | 162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 30 kg |
|---|---|---|
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 99,8 \pm 46,2 | 134 \pm 58,6 |
| C_{min} ($\mu\text{g/ml}$) | 79,2 \pm 35,6 | 65,9 \pm 31,3 |
| C_{medie} ($\mu\text{g/ml}$) | 91,3 \pm 40,4 | 101 \pm 43,2 |
| Rata de acumulare pentru C_{max} | 3,66 | 1,88 |
| Rata de acumulare pentru C_{min} | 4,39 | 3,21 |
| Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ} * | 4,28 | 2,27 |

* τ = 1 săptămână sau 2 săptămâni pentru cele două scheme de administrare SC

După administrarea subcutanată, aproximativ 90% concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, atât pentru schema cu doza de 162 mg administrată în fiecare săptămână, cât și pentru schema cu administrarea dozei la interval de 2 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu AIJs, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l, volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 5,7 ml/oră la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al RoActemra la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme cu administrare a dozei de 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni, pe durata unui interval de utilizare a dozareelor, după atingerea stării de echilibru.

AIJp

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica RoActemra la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu doza de 8 mg/kg IV la interval de 4 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 10 mg/kg IV la interval de 4 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg), cu doza de 162 mg SC la interval de 2 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg) sau cu doza de 162 mg SC la interval de 3 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg).

Tabelul 9. Parametrii farmacocinetici estimați medii \pm DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp

| Parametrul farmacocinetic RoActemra | 162 mg la interval de 2 săptămâni, > 30 kg | 162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 30 kg |
|--|--|--|
| C _{max} (μg/ml) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| C _{min} (μg/ml) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| C _{medie} (μg/mL) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Rata de acumulare pentru C _{max} | 1,72 | 1,32 |
| Rata de acumulare pentru C _{min} | 3,58 | 2,08 |
| Rata de acumulare pentru C _{medie} sau ASC _τ * | 2,04 | 1,46 |

*τ = 2 săptămâni sau 3 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După administrarea IV, aproximativ 90% din concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (GC < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza de 8 mg/kg (GC ≥ 30 kg). După administrarea SC, aproximativ 90% din concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, pentru ambele scheme cu administrare subcutanată a dozei de 162 mg la interval de 2 săptămâni și la interval de 3 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu AIJs, t_{1/2} prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 96%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,97 l, de distribuție periferic a fost de 2,03 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,0 l.

Eliminare

Analiza farmacocinetică a populației pentru pacienții cu AIJp a evidențiat un impact proporțional cu mărimea corpului asupra clearance-ului liniar, astfel că trebuie luat în considerare valori ale dozelor bazate pe greutatea corporală (vezi Tabelul 9).

După administrarea subcutanată, t_{1/2} efectiv al RoActemra la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții ≥ 30 kg (doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de administrare a dozelor, după atingerea stării de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 6,25 ml/oră. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major pentru concentrațiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații plasmatice mari de tocilizumab, clearance-ul este prezentat în principal de clearance-ul liniar.

ACG

Administrare subcutanată

Farmacocinetica RoActemra la pacienții cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populației aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienți cu ACG, tratați cu o doză de 162 mg RoActemra administrată subcutanat în fiecare săptămână sau cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la interval de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeași structură ca și modelul de analiză farmacocinetică a populației dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienții cu PR (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici estimați medii \pm DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG

| Parametrul FC pentru Tocilizumab | Subcutanat | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| | 162 mg la interval de 2 săptămâni | 162 mg în fiecare săptămână |
| C_{max} (μ g/ml) | 19,3 \pm 12,8 | 73 \pm 30,4 |
| C_{min} (μ g/ml) | 11,1 \pm 10,3 | 68,1 \pm 29,5 |
| C_{medie} (μ g/ml) | 16,2 \pm 11,8 | 71,3 \pm 30,1 |
| Rata de acumulare pentru C_{max} | 2,18 | 8,88 |
| Rata de acumulare pentru C_{min} | 5,61 | 9,59 |
| Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ} * | 2,81 | 10,91 |

* τ = 2 săptămâni sau 1 săptămână pentru cele două scheme de administrare SC

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de RoActemra a fost aproape în platou, cu fluctuații foarte mici între valorile minime și cele maxime, în timp ce au existat fluctuații semnificative în cazul administrării RoActemra la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90% din concentrația plasmatică la starea de echilibru (ASC_{τ}) a fost atinsă până în săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni și până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentrația minimă a RoActemra la starea de echilibru este cu 50% mai mare la această populație în raport cu concentrațiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populației cu AR. Aceste diferențe apar din motive necunoscute. Diferențele farmacocinetice nu sunt însoțite de diferențe semnificative între parametrii farmacodinamici și, din această cauză, nu se cunoaște relevanța clinică.

La pacienții cu AGC, a fost observată o expunere mai ridicată la pacienții cu o greutate corporală mai mică. În cazul schemei de dozare de 162 mg în fiecare săptămână, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 51% mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. În cazul schemei de dozare de 162 mg la interval de 2 săptămâni, C_{medie} la starea de echilibru a fost cu 129% mai mare la pacienții cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienții care cântăreau între 60 și 100 kg. Pentru pacienții cu greutate mai mare de 100 kg datele sunt limitate (n=7).

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu ACG, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale T_{max} au fost 3 zile după administrarea RoActemra în fiecare săptămână și 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuție

La pacienții cu ACG, volumul de distribuție central a fost de 4,09 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,37 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 7,46 l.

Eliminare

Clearance-ul total al RoActemra a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 6,7 ml/h la pacienții cu ACG.

La pacienții cu ACG, la starea de echilibru, $t_{1/2}$ efectiv al RoActemra a variat între 18,3 și 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal și între 4,2 și 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La concentrații serice crescute, când clearance-ul total al RoActemra este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populație a rezultat un $t_{1/2}$ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală: Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii RoActemra. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației în studiile clinice pentru PR și ACG aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault $<$) nu influențează farmacocinetica RoActemra.

Aproximativ o treime dintre pacienții înrolați în studiul pentru ACG au avut insuficiență renală moderată la momentul inițial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la RoActemra la acești pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii RoActemra.

Vârsta, sex și grup etnic: Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și ACG a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica RoActemra.

Rezultatele din analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu AIJs și AIJp au confirmat că dimensiunea corporală este singura covariabilă care are un impact apreciabil asupra farmacocineticii RoActemra, inclusiv asupra eliminării și absorbției, astfel încât trebuie să se ia în considerare administrarea dozelor în funcție de greutatea corporală (vezi tabelele 8 și 9).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea și toxicitatea asupra dezvoltării și a funcției reproductive.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu RoActemra. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător, iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că RoActemra nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare (> 100 x expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg și zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrion-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o relație a acestor descoperiri cu RoActemra.

Tratamentul cu un un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturarea sexuală.

Profilul de siguranță non-clinic al RoActemra la maimuța cynomolgus nu sugerează o diferență între calea de administrare subcutanată și cea intravenoasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
L-arginină/Clorhidrat de L-arginină
L-metionină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,9 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix conținând 162 mg RoActemra într-un stilou injector (pen) preumplut. Seringa este prevăzută cu un sistem de protecție rigid pentru ac (sigiliu din elastomer cu un înveliș din polipropilenă) și un piston (din cauciuc butilic cu un înveliș din fluoro-rezină).

Ambalaje cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și ambalaje multiple care conțin 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

RoActemra este disponibil sub formă de stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare unică. După ce stiloul injector (pen-ul) preumplut a fost scos din frigider, trebuie să se aștepte 45 de minute înainte de administrarea injecției de RoActemra, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei (18°C până la 28°C). Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de 3 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat în decurs de 3 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați un stilou injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea butonului de activare indicatorul violet nu se mișcă, trebuie să aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercați** să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă orice parte a stiloului injector (pen) preumplut pare deteriorată.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea RoActemra în stiloul injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 16 Ianuarie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
SUA

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
SUA

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Republica Coreea

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure un pachet educațional care să cuprindă indicațiile terapeutice de PR, AIJs, AIJp și ACG și să se adreseze tuturor medicilor care intenționează să prescrie/administreze RoActemra conținând următoarele:

- Materialul de informare pentru medici
- Materialul de informare pentru asistente
- Materialul de informare pentru pacienți

Înainte de distribuirea materialului educațional, DAPP trebuie să agreeze cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialului educațional, împreună cu un plan de comunicare (inclusiv modul de distribuire).

Materialul de informare pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Referințe la Rezumatul Caracteristicilor Produsului (de ex., link către website-ul EMA)
- Calcularea dozei (pentru pacienții cu PR, AIJs și AIJp), prepararea perfuziei și viteza perfuziei
- Riscul de infecții grave
 - Medicamentul nu trebuie administrat pacienților cu infecții active sau suspectate
 - Medicamentul poate diminua semnele și simptomele infecției acute întârziind diagnosticarea
- Riscul de hepatotoxicitate
 - Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu tocilizumab la pacienți cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu ALT sau AST $> 5 \times$ LSN.
 - La pacienții cu PR, ACG, AIJp și AIJs, ALT/AST trebuie monitorizate la fiecare 4 până la 8 săptămâni în primele 6 luni de tratament, iar în continuare, la fiecare 12 săptămâni. Recomandările de modificare a dozei, incluzând întreruperea tratamentului cu tocilizumab, datorită valorilor anormale ale enzimelor hepatice, sunt conforme cu informațiile de la pct. 4.2 din RCP.
- Riscul de perforații gastro-intestinale, în special la pacienții cu antecedente de diverticulită sau ulceratii intestinale
- Detalii referitoare la modul de raportare a reacțiilor adverse grave
- Materialul de informare pentru pacient (a se da pacienților de către personalul medical)
- Instrucțiuni referitoare la modul de diagnosticare a Sindromului de Activare Macrofagică la pacienții cu AIJs
- Recomandări pentru întreruperea administrării la pacienții cu AIJs și AIJp.

Materialul de informare pentru asistente trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prevenirea erorilor medicale și ale reacțiilor din timpul administrării injecției/perfuziei
 - Pregătirea injecției/perfuziei
 - Viteza perfuziei
- Monitorizarea pacienților pentru reacțiile din timpul administrării injecției/perfuziei
- Detalii referitoare la modul de raportare a reacțiilor adverse grave

Materialul de informare pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prospect (cu instrucțiuni pentru utilizare pentru calea de administrare subcutanată) (de exemplu, link către site-ul EMA)
 - Cardul de atenționare pentru pacient
- pentru a preveni riscul apariției infecțiilor care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. În plus, pot reapărea unele infecții anterioare.
- pentru a preveni riscul că, pacienții care utilizează RoActemra pot dezvolta complicații ale diverticulitei care pot deveni grave dacă nu sunt tratate.
- pentru a preveni riscul că, pacienții care utilizează RoActemra pot dezvolta cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos. Pacienții trebuie monitorizați pentru testele funcției hepatice. Pacienții trebuie să-și informeze imediat medicul dacă prezintă semne și simptome ale toxicității hepatice, incluzând oboseală, durere abdominală și icter.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80, zahăr, fosfat disodic dodecahidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
80 mg/4 ml
1 flacon a 4 ml
4 flacoane a 4 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80, zahăr, fosfat disodic dodecahidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
200 mg/10 ml
1 flacon a 10 ml
4 flacoane a 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80, zahăr, fosfat disodic dodecahidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
400 mg/20 ml
1 flacon a 20 ml
4 flacoane a 20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină, L-metionină, Polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute

162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 25 până la 30 de minute înainte de utilizare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină, L-metionină, Polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj multiplu: 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute

162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 25 până la 30 de minute înainte de utilizare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină, L-metionină, Polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute. Deoarece cutia este componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 25 până la 30 de minute înainte de utilizare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină, L-metionină, Polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, ACTPen®

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină,
L-metionină, Polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, ACTPen®
Ambalaj multiplu: 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de
minute înainte de utilizare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină și umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină,
L-metionină, Polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, ACTPen®
4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Deoarece cutia este componentă a unui ambalaj multiplu, nu
poate fi comercializată separat.
162 mg/0,9 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se lăsa stiloul injector (pen) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute
înainte de utilizare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C-8°C)

A nu se congela

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină și umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/492/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

RoActemra, 20 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

RoActemra 162 mg injecție
tocilizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

162 mg/0,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

RoActemra 162 mg injecție
tocilizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

162 mg/0,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă tocilizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu RoActemra.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este RoActemra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze RoActemra
3. Cum este administrat RoActemra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RoActemra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RoActemra și pentru ce se utilizează

RoActemra conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal) și care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația. RoActemra ajută la reducerea unor simptome, cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că RoActemra încetinește distrucția cartilajelor și a oaselor la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

- **RoActemra este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți** cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient. RoActemra este administrat de obicei în asociere cu metotrexat. Cu toate acestea, RoActemra poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.
- RoActemra poate fi utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților cu poliartrită reumatoidă activă și progresivă, severă, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.
- **RoActemra este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJs.** RoActemra este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu **artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă**, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și urticarie. RoActemra este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJs și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **RoActemra este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJp.** RoActemra este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)** activă, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații. RoActemra este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJp și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.
- **RoActemra este utilizat pentru tratamentul adulților și copiilor** cu vârsta de 2 ani și peste, cu **sindrom de eliberare de citokine (SEC)** sever sau care pune viața în pericol, o reacție adversă care apare la pacienții tratați cu terapii pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR) utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de cancer.
- **RoActemra este utilizat pentru tratamentul adulților** cu boala coronavirus 2019 (COVID-19), care sunt tratați cu corticosteroizi sistemici și au nevoie de administrare suplimentară de oxigen sau ventilație mecanică.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze RoActemra

Nu trebuie să vi se administreze RoActemra

- dacă sunteți **alergic** la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- dacă aveți o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, spuneți medicului sau asistentei medicale care vă administrează perfuzia.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze RoActemra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

- Dacă suferiți o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflarea buzelor sau urticarie, în timpul sau după administrarea perfuziei, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Dacă aveți o **infecție** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceți adesea infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. RoActemra poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.
- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.

- **Dacă un pacient** (adult sau copil) **a făcut recent sau dacă intenționează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții, în special copiii, trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu RoActemra, cu excepția cazului când este necesară inițierea tratamentului de urgență. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu RoActemra.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza RoActemra.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu RoActemra.
- Dacă prezentați **tulburări a funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizat de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenții

RoActemra nu este recomandat pentru administrare copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Dacă un copil are antecedent de **sindrom de activare macrofagică** (activarea și proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă îi mai poate fi administrat RoActemra.

RoActemra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent (sau copilul dumneavoastră, în cazul în care el este pacientul, ia sau a luat recent) orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală. RoActemra poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamației
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea **concentrațiilor de colesterol**
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină), administrate pentru tratarea **tensiunii arteriale crescute**
- teofilină, utilizată pentru tratarea **astmului bronșic**
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca **anticoagulante**
- fenitoină, administrată pentru tratarea **convulsiilor**
- ciclosporină, utilizată pentru **supresia sistemului imunitar**, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul **anxietății**.

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea RoActemra în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs sau AIJp.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

RoActemra nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă este posibil să fiți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriiți alăptarea dacă vi se va administra RoActemra și discutați cu medicul dumneavoastră. Așteptați o perioadă de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu RoActemra, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaște dacă RoActemra trece în lapte.

Datele disponibile până în prezent nu sugerează niciun efect al acestui tratament asupra fertilității.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

RoActemra conține sodiu

Acest medicament conține 26,55 mg sodiu pentru o doză maximă de 1200 mg. Țineți cont de această informație dacă urmați o dietă hiposodată. Cu toate acestea, doze sub 1025 mg din acest medicament conțin mai puțin de 23 mg sodiu, adică practic „nu conțin sodiu”.

3. Cum se administrează RoActemra

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă de către medicul dumneavoastră.

RoActemra vi se va administra **sub forma unei perfuzii, într-una din vene, de către un medic sau o asistentă medicală**. Aceștia vor dilua soluția, vor instala perfuzia intravenoasă și vă vor urmări în timpul și după tratament.

Pacienți adulți cu PR

Doza uzuală de RoActemra este de 8 mg pe kg corp. În funcție de răspunsul la tratament, medicul dumneavoastră poate scădea doza la 4 mg/kg iar apoi să o crească înapoi la 8 mg/kg, când este cazul.

Pacienților adulți li se va administra RoActemra o dată la interval de 4 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), într-un interval de o oră.

Copii cu AIJs (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza uzuală de RoActemra depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Dacă aveți greutatea mai mică de 30 kg, doza este de **12 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**
- Dacă aveți greutatea de 30 kg sau mai mare, doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

Doza este calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiilor cu AIJs li se va administra RoActemra o dată la interval de 2 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Copii cu AIJp (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza uzuală de RoActemra depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Dacă aveți greutatea mai mică de 30 kg, doza este de **10 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**
- Dacă aveți greutatea de 30 kg sau mai mare, doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

Doza este calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiilor cu AIJp li se va administra RoActemra o dată la interval de 4 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Pacienți cu SEC

Doza uzuală de RoActemra este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care aceasta este de 30 kg sau mai mult**.

Doza este de **12 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care aceasta este mai mică de 30 kg.**

RoActemra poate fi administrat separat sau împreună cu corticosteroizi.

Pacienți cu COVID-19

Doza uzuală de RoActemra este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală.** Poate fi necesară o a doua doză.

Dacă vi se administrează mai mult RoActemra decât trebuie

Întrucât RoActemra vă este administrat de un medic sau o asistentă, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de RoActemra

Întrucât RoActemra vă este administrat de un medic sau o asistentă, este puțin probabil să se omită o doză. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Dacă vi se oprește administrarea de RoActemra

Nu trebuie să opriți administrarea de RoActemra fără să discutați întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, RoActemra poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puțin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de RoActemra.

Posibile reacții adverse grave: adresați-vă imediat unui medic.

Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat.**

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienți

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil.**

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap

- concentrații crescute de grăsimi în sânge (colesterol)

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), uneori cu febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulcerații în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edeme) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, senzație de lipsă de aer
- număr scăzut de globule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură
- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi
- scăderea activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți

- sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descuamarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie [letală])
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți

- număr scăzut de globule albe, globule roșii și plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge
- insuficiență hepatică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Pacienții cu AIJs

În general, reacțiile adverse care apar la pacienții cu AIJs sunt de același tip cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent: inflamație la nivelul

nasului și gâtului, diaree, număr scăzut de globule albe ale sângelui și valori crescute ale transaminazelor hepatice.

Pacienții cu AIJp

În general, reacțiile adverse care apar la pacienții cu AIJp sunt de același tip cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent: inflamație la nivelul nasului și gâtului, durere de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe ale sângelui.

5. Cum se păstrează RoActemra

Nu lăsați RoActemra la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Păstrați flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RoActemra

- Substanța activă este tocilizumab.
 - Fiecare flacon a 4 ml conține tocilizumab 80 mg (20 mg/ml).
 - Fiecare flacon a 10 ml conține tocilizumab 200 mg (20 mg/ml).
 - Fiecare flacon a 20 ml conține tocilizumab 400 mg (20 mg/ml).
- Celelalte componente sunt zahăr, polisorbitat 80, fosfat disodic dodecahidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată RoActemra și conținutul ambalajului

RoActemra este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul este limpede până la opalescent, incolor până la galben pal.

RoActemra este disponibil în flacoane conținând 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Mărimea ambalajului este de 1 și 4 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluțiile care sunt clare până la opalescente, incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea RoActemra trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pacienții adulți cu PR, COVID-19 și SEC (≥ 30 kg)

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJs și SEC cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de 50 ml de perfuzie se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (**0,6 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de RoActemra necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de RoActemra (**0,5 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

RoActemra este recomandat doar pentru administrare în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută tocilizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a utiliza acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu RoActemra.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este RoActemra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați RoActemra
3. Cum să utilizați RoActemra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RoActemra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RoActemra și pentru ce se utilizează

RoActemra conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal), care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația. RoActemra este utilizat pentru tratamentul:

- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient.**
- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă și progresivă, severă, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.**

RoActemra ajută la reducerea unor simptome de PR cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că RoActemra încetinește progresia leziunilor cartilajelor și a oaselor de la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

RoActemra este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, RoActemra poate fi administrat în monoterapie, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

- **pacienților adulți cu o afecțiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG)**, provocată de inflamația celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului și gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală și dureri la nivelul maxilarului. Consecințele pot include accidente vasculare cerebrale și orbire.

RoActemra poate reduce durerea și tumefacția la nivelul arterelor și venelor de la nivelul capului, gâtului și brațelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceștia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacții adverse dacă sunt utilizați în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea RoActemra la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în același timp ACG.

- **copii și adolescenți, cu vârsta de 1 an și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă**, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

RoActemra este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp) activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații.

RoActemra este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați RoActemra

Nu trebuie să utilizați RoActemra

- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți sunteți/este alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți/are o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă unui medic. Nu utilizați RoActemra.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți tratamentul cu RoActemra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă manifestați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflare a buzelor, limbii, feței sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecției, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- Dacă manifestați orice simptome caracteristice unei reacții alergice după administrarea de RoActemra, nu vă administrați doza următoare decât dacă v-ați informat medicul despre aceasta și medicul dumneavoastră v-a spus să vă administrați următoarea doză.
- Dacă aveți o **infecție** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceți adesea infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. RoActemra poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.

- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, spuneți imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă vreun pacient a făcut recent sau dacă intenționează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu RoActemra. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu RoActemra.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza RoActemra.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu RoActemra.
- Dacă prezentați **tulburări ale funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizați de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

RoActemra sub formă de injecție subcutanată nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 1 an. RoActemra nu trebuie să fie administrat copiilor cu AIJs, având greutatea mai mică de 10 kg.

Dacă un copil are antecedente de **sindrom de activare macrofagică** (activare și proliferare necontrolată a unor celule specifice din sânge), spuneți-i medicului despre acest lucru. Medicul va trebui să decidă dacă copilului i se poate administra, cu toate acestea, RoActemra.

RoActemra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. RoActemra poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamației
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea concentrațiilor de colesterol
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină), administrate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute
- teofilină, utilizată pentru tratarea astmului bronșic
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca anticoagulante
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor

- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea RoActemra în asocieră cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

RoActemra nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă este posibil să fiți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriți alăptarea dacă vi se va administra RoActemra și discutați cu medicul dumneavoastră. Așteptați o perioadă de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu RoActemra, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaște dacă RoActemra trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați RoActemra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul va fi prescris și inițiat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Doza recomandată

Doza pentru adulți cu PR și ACG este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu AIJs (vârsta de 1 an și peste)

Doza obișnuită de RoActemra depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 2 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu AIJp (vârsta de 2 ani și peste)

Doza obișnuită de RoActemra depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată **o dată la 3 săptămâni**.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată **o dată la 2 săptămâni**.

RoActemra se administrează sub formă de injecție sub piele (*subcutanat*). La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta RoActemra. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți să vă injectați singur RoActemra. În acest caz, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. În cazul pacienților care nu își pot administra singuri injecția, precum copiii, părinții și persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiți cu privire la modul de injectare RoActemra.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți/are vreo întrebare legată de modul în care să vă administrați injecția. Veți găsi “Instrucțiuni pentru administrare” la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult RoActemra decât trebuie

Întrucât RoActemra se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală.

Dacă un adult cu PR sau ACG sau un copil sau adolescent cu AIJs omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați RoActemra exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze

- Dacă omiteți să vă administrați doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza în ziua următoare programată.
- Dacă omiteți doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă injecția imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă omiteți doza pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când să vă administrați injecția de RoActemra, contactați-vă medicul sau farmacistul.

Dacă un copil sau un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați RoActemra exact așa cum a prescris medicul. Păstrați evidența următoarei doze

- Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați doza imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când trebuie să administrați injecția de RoActemra, contactați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să utilizați RoActemra

Nu trebuie să opriți utilizarea de RoActemra fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, RoActemra poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puțin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de RoActemra.

Posibile reacții adverse grave: adresați-vă imediat unui medic.

Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat**.

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienți

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap
- concentrații crescute de grăsimi în sânge (*colesterol*)
- reacții la locul de injectare

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), însoțite uneori de febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulcerații în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edem) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, scurtare a respirației
- număr scăzut de celule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură
- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi
- scădere a activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți

- sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descuamarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie [letală])
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți

- număr scăzut de globule albe, globule roșii și plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge

- insuficiență hepatică

Reacții adverse la copii și adolescenți cu AIJs sau AIJp

Reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulți. Unele reacții adverse sunt observate mai frecvent la copii și adolescenți: inflamație la nivelul nasului și gâtului, dureri de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe în sânge.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RoActemra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii preumplute și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

Păstrați seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă oricare componentă a seringii preumplute pare deteriorată.

Seringa preumplută nu trebuie agitată. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de 5 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă seringă preumplută nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteți apăsa pistonul după ce ați introdus acul în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RoActemra

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/clorhidrat de L-arginină, L-metionină, Polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată RoActemra și conținutul ambalajului

RoActemra este o soluție injectabilă. Soluția este incoloră până la galben pal.

RoActemra este disponibil sub formă de seringă preumplută a 0,9 ml conținând tocilizumab 162 mg soluție injectabilă.

Fiecare ambalaj conține 4 seringi preumplute, **ambalajele multiple conținând 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.**

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

or

Chugai Pharma UK Ltd.

Tel: +44 (0) 208 987 5600

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce trebuie să știți pentru a utiliza în siguranță seringă preumplută de RoActemra?

Este important să citiți, să înțelegeți și să urmați aceste instrucțiuni pentru ca dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește să utilizeze corect seringă de RoActemra. Aceste instrucțiuni nu înlocuiesc instrucțiunile primite de la medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să vă pregătiți și să vă administrați injecția, înainte de a utiliza seringă de RoActemra pentru prima dată. Adresați medicului dumneavoastră orice întrebări ați putea avea. Nu încercați să vă administrați nicio injecție până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum se utilizează seringă de RoActemra.

Vă rugăm să citiți și prospectul din interiorul cutiei pentru seringă de RoActemra, pentru cele mai importante informații pe care trebuie să le cunoașteți despre acest medicament. Este important să rămâneți în evidența medicului dumneavoastră în perioada în care utilizați RoActemra.

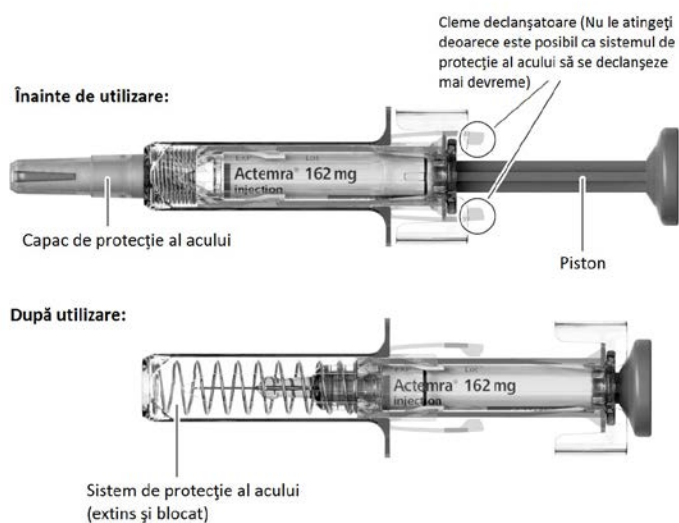
Informații importante:

- Nu utilizați dacă seringă pare deteriorată
- Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure, opalescent sau prezintă particule
- Nu încercați să dezmembrați seringă, sub nicio formă
- Nu scoateți capacul de protecție al acului înainte de a fi gata de injectare
- Nu administrați injecția prin hainele care vă acoperă pielea
- Nu reutilizați niciodată aceeași seringă
- Nu atingeți clemele declanșatoare cu care este prevăzută seringă deoarece aceasta se poate deteriora

Condiții de păstrare

Nu lăsați seringă de RoActemra și niciun medicament la vederea și îndemâna copiilor. Păstrați întotdeauna seringă la frigider, la temperaturi între 2°C-8°C. După ce este scoasă din frigider, seringă preumplută poate fi păstrată până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C. Seringile preumplute trebuie păstrate întotdeauna în cutie. Protejați seringă de îngheț și de lumină. Păstrați seringile uscate.

Componentele seringii preumplute



Înainte de a vă administra injecția, aveți nevoie de următoarele:

Incluse în ambalaj:

- Seringă preumplută

Neincluse în ambalaj:

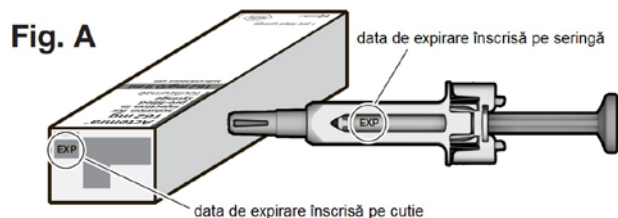
- Tampon cu alcool medicinal
- Tampon steril din bumbac sau tifon
- Un container rezistent la perforare sau un container pentru obiecte ascuțite pentru a elimina în siguranță capacul de protecție al acului și seringă folosită

Un loc unde să vă pregătiți injectarea:

- **Găsiți o suprafață bine luminată, curată, plană, cum ar fi o masă.**

Pasul 1. Verificați vizual seringă

- Scoateți cutia care conține seringă din frigider și deschideți-o. Nu atingeți clemele declanșatoare cu care este prevăzută seringă deoarece aceasta se poate deteriora.
- Scoateți seringă din cutie și examinați vizual seringă, precum și medicamentul din seringă. Acest lucru este important pentru a vă asigura că seringă și medicamentul pot fi utilizate în siguranță.
- Verificați data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă (Vezi Fig. A), pentru a fi sigur că nu este depășită (expirată). Nu utilizați seringă dacă data de expirare este depășită. Acest lucru este important pentru a vă asigura că seringă și medicamentul pot fi utilizate în siguranță.



Aruncați seringă și nu o utilizați dacă:

- medicamentul este tulbure
- medicamentul prezintă particule
- medicamentul are oricare altă culoare decât incolor până la galben pal
- oricare componentă a seringii pare deteriorată

Pasul 2. Lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei

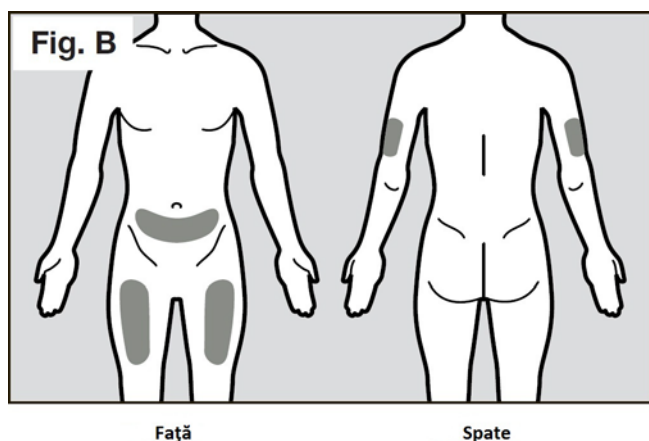
- Nu îndepărtați capacul de protecție al acului seringii până la pasul 5. Dacă îndepărtați capacul de protecție al acului mai devreme, este posibil ca medicamentul să se usuce, iar acul să se blocheze.
- Așezați seringă pe o suprafață curată, plană și lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei (18°C - 28°C), timp de aproximativ 25-30 de minute. Dacă nu lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei, este posibil să prezentați o senzație de disconfort la administrarea injecției și să întâmpinați dificultăți la apăsarea pistonului.
- Nu încălziți seringă prin nicio metodă.

Pasul 3. Spălați-vă mâinile

- Spălați-vă bine mâinile cu săpun și apă.

Pasul 4. Alegeți și pregătiți locul injecției

- Locurile de injecție recomandate sunt pe partea din față a regiunii mijlocii a coapselor și în partea inferioară a abdomenului, sub ombilic (buric), cu excepția unei zone circulare de 5 centimetri din jurul ombilicului. (Vezi Fig. B)
- Dacă injecția va fi administrată de către persoana care vă îngrijește, poate fi utilizată ca loc de injecție și suprafața exterioară a părții superioare a brațelor. (Vezi Fig. B)



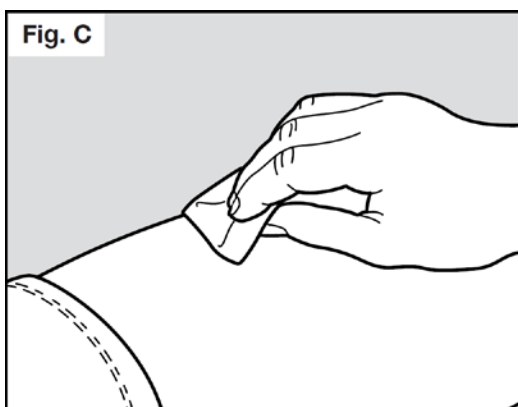
Față

Spate



= locuri de injecție

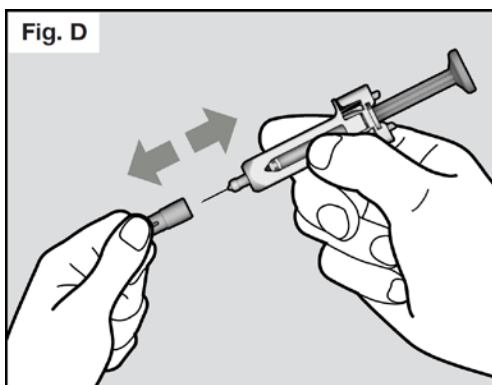
- Trebuie să utilizați un loc diferit de injecție de fiecare dată când vă administrați injecția, situat la cel puțin trei centimetri de zona în care v-ați administrat injecția anterioară.
- Nu vă injectați în zonele care ar putea fi iritate de o curea sau de un cordon. Nu injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie, întărită sau nu este intactă.
- Curățați zona folosind un tampon umezit în alcool medicinal (Vezi Fig. C), pentru a reduce riscul de apariție a unei infecții.



- Lăsați pielea să se usuce timp de aproximativ 10 secunde.
- Aveți grijă să nu atingeți zona curățată înainte de injectare. Nu ventilați sau suflați asupra zonei curățate.

Pasul 5. Scoateți capacul de protecție al acului

- Nu țineți seringă de piston în timp ce scoateți capacul de protecție al acului.
- Țineți cu fermitate cu o mână seringă și cu cealaltă trageți capacul de protecție al acului. (Vezi Fig. D) Dacă nu puteți scoate capacul de protecție al acului, solicitați ajutor din partea persoanei care vă îngrijește sau contactați-vă medicul.



- Nu atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nicio suprafață.
- Este posibil să observați o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.
- Aruncați capacul de protecție al acului într-un container rezistent la perforare sau într-un container pentru obiecte ascuțite.

NOTĂ: Odată ce capacul de protecție al acului este scos, seringă trebuie utilizată imediat.

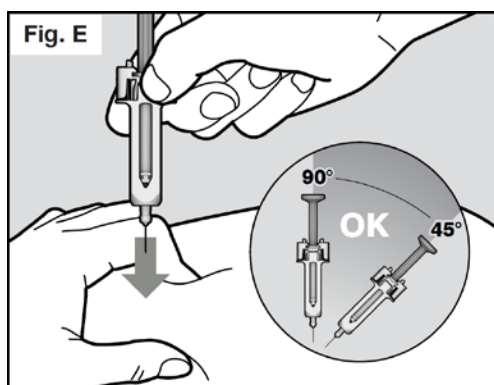
- Dacă nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea acului, seringă trebuie aruncată într-un container rezistent la perforare sau într-un container pentru obiecte ascuțite și trebuie utilizată o seringă nouă. Dacă capacul de protecție al acului este îndepărtat pentru mai mult de 5 minute, este posibil să fie mai dificil să administrați injecția, deoarece medicamentul se poate usca, iar aceasta poate duce la blocarea acului.
- Nu reatașați niciodată capacul de protecție al acului după ce l-ați scos.

Pasul 6. Efectuați injectarea

- Țineți confortabil seringă în mână.
- Pentru a fi sigur că acul este introdus corect sub piele, prindeți, cu mâna liberă, o porțiune de piele din zona curată de la locul de injectare. Prinderea pielii este importantă pentru a vă asigura

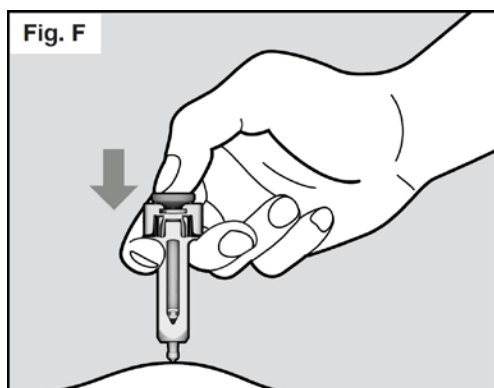
că injectați sub piele (în țesutul gras), și nu mai adânc (în mușchi). Injectarea în mușchi ar putea avea ca rezultat o senzație de disconfort la administrarea injecției.

- Nu atingeți și nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul în piele.
- Introduceți acul pe toată lungimea sa în pliul de piele format, sub un unghi între 45° și 90°, cu o mișcare rapidă, fermă. (Vezi Fig. E)

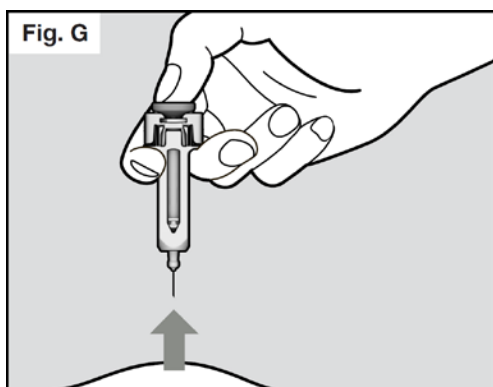


Este important să alegeți unghiul corect pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesutul gras), altfel, este posibil ca injecția să fie dureroasă iar medicamentul să nu-și facă efectul.

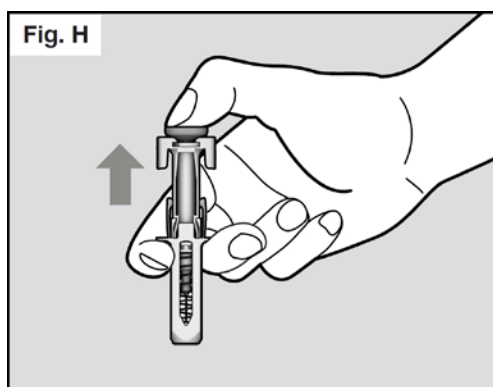
- Țineți apoi seringă în poziția corespunzătoare și dați drumul pliului de piele format.
- Injectați încet tot medicamentul prin apăsarea ușoară, până la capăt, a pistonului. (Vezi Fig. F). Trebuie să apăsați pistonul până la capăt pentru a vă asigura că clemele declanșatoare sunt împinse complet în lateral. Dacă pistonul nu este apăsat până la capăt, sistemul de protecție al acului nu se va declanșa astfel încât să acopere acul atunci când acesta este scos din piele. Dacă acul nu este acoperit, puneți cu atenție seringă într-un container rezistent la perforare pentru a evita înțeparea cu acul.



- Odată ce pistonul este împins până la capăt, continuați să apăsați pistonul pentru a fi sigur că tot medicamentul este injectat, înainte de a scoate acul din piele.
- Continuați să apăsați pistonul până când scoateți acul din piele, în același unghi în care l-ați introdus. (Vezi Fig. G)
- Dacă nu puteți apăsa pistonul după introducerea acului în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă (și începeți din nou cu Pasul 2). Dacă prezentați în continuare dificultăți, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.



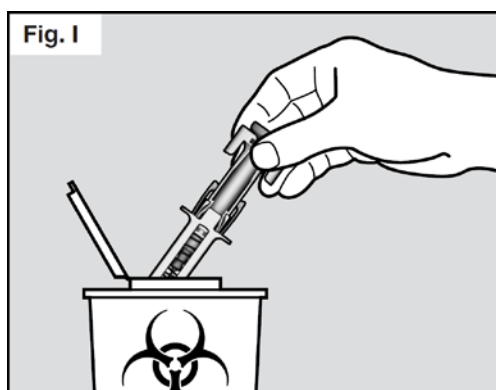
- Odată ce acul este scos complet din piele, puteți elibera pistonul, permițând sistemului de protecție al acului să protejeze acul. (Vezi Fig. H)



- Dacă observați picături de sânge la locul injectării, trebuie să țineți apăsat un tampon steril din bumbac sau tifon la locul injectării, timp de aproximativ 10 secunde.
- Nu masați locul injectării.

Pasul 7. Eliminarea seringii

- Nu încercați să puneți la loc capacul seringii.
- Aruncați seringile folosite într-un container rezistent la perforare sau într-un container pentru obiecte ascuțite. Întrebați-vă medicul sau farmacistul de unde puteți să luați un container pentru obiecte ascuțite sau, dacă nu aveți unul, ce alte containere rezistente la perforare puteți folosi pentru a elimina în siguranță seringile folosite. (Vezi Fig. I).



Verificați cu medicul dumneavoastră instrucțiunile privind modul corect de eliminare al seringilor folosite. Pot exista reglementări locale privind eliminarea seringilor folosite.

Nu aruncați seringile folosite sau containerul rezistent la perforare în recipientele pentru deșeuri menajere și nici nu le reciclați.

- Aruncați întregul container așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către farmacist.
- Nu lăsați niciodată containerul rezistent la perforare la vederea și îndemâna copiilor.

Sfaturi pentru pacient privind reacțiile de hipersensibilitate (cunoscute și sub numele de anafilaxie, dacă sunt severe)

Dacă manifestați simptome cum ar fi, dar fără a fi limitate la, erupție trecătoare pe piele, mâncărime, frisoane, umflare a feței, buzelor, limbii sau a gâtului, durere la nivelul pieptului, respirație șuierătoare, dificultate la respirație sau la înghițire sau dacă aveți senzație de amețeală sau de leșin în orice moment în timpul sau după administrarea injecției de RoActemra și nu vă aflați într-o unitate sanitară, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală de urgență.

Sfaturi pentru pacient privind recunoașterea din timp a infecțiilor și inițierea tratamentului pentru a limita riscul infecțiilor grave

Fiți atent la primele semne ale unei infecții, cum ar fi:

- dureri la nivelul întregului corp, febră, frisoane
- tuse, disconfort/senzație de apăsare la nivelul pieptului, scurtare a respirației
- roșeață, senzație de căldură, umflare neobișnuită a pielii sau articulațiilor
- durere la nivelul abdomenului/sensibilitate și/sau modificare a tranzitului intestinal

Adresați-vă medicului dumneavoastră și solicitați fără întârziere un consult medical dacă credeți că este posibil să dezvoltați o infecție.

Dacă aveți orice nelămuriri sau întrebări referitoare la seringă, contactați-vă medicul sau farmacistul pentru a vă acorda asistența necesară.

Prospect: Informații pentru utilizator

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (ACTPen®) tocilizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a utiliza acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu RoActemra.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este RoActemra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați RoActemra
3. Cum să utilizați RoActemra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RoActemra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RoActemra și pentru ce se utilizează

RoActemra conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal), care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația. RoActemra este utilizat pentru tratamentul:

- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă**, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient.
- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) activă și progresivă, severă**, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

RoActemra ajută la reducerea unor simptome cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că RoActemra încetinește progresia leziunilor cartilajelor și a oaselor de la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

RoActemra este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, RoActemra poate fi administrat în monoterapie, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

- **pacienților adulți cu o afecțiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG)**, provocată de inflamația celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului și gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală și dureri la nivelul maxilarului. Consecințele pot include accidente vasculare cerebrale și orbire.

RoActemra poate reduce durerea și tumefacția la nivelul arterelor și venelor de la nivelul capului, gâtului și brațelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceștia sunt, de obicei, eficiente, dar pot provoca reacții adverse dacă sunt utilizați în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea RoActemra la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în același timp ACG.

- **copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă**, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

RoActemra este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp) activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații.

RoActemra este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați RoActemra

Nu trebuie să utilizați RoActemra

- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți sunteți alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau un copil aveți o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă unui medic. Nu utilizați RoActemra.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți tratamentul cu RoActemra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă manifestați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflare a buzelor, limbii, feței sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecției, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- Dacă manifestați orice simptome caracteristice unei reacții alergice după administrarea de RoActemra, nu vă administrați doza următoare decât dacă v-ați informat medicul despre aceasta și medicul dumneavoastră v-a spus să vă administrați următoarea doză.

- Dacă aveți o **infecție** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceți adesea infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. RoActemra poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.
- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, spuneți imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă vreun pacient a făcut recent sau dacă intenționează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu RoActemra. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu RoActemra.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza RoActemra.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu RoActemra.
- Dacă prezentați **tulburări ale funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizați de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu RoActemra, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

RoActemra stilou injector (pen) preumplut (ACTPen®) nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani. RoActemra nu trebuie să fie administrat copiilor cu greutatea mai mică de 10 kg.

Dacă un copil are antecedente de **sindrom de activare macrofagică** (activare și proliferare necontrolată a unor celule specifice din sânge), spuneți-i medicului despre acest lucru. Medicul va trebui să decidă dacă copilului i se poate administra, cu toate acestea, RoActemra.

RoActemra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. RoActemra poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamației
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea concentrațiilor de colesterol
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină), administrate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute
- teofilină, utilizată pentru tratarea astmului bronșic
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca anticoagulante
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea RoActemra în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

RoActemra nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă este posibil să fiți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriți alăptarea dacă vi se va administra RoActemra și discutați cu medicul dumneavoastră. Așteptați o perioadă de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu RoActemra, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaște dacă RoActemra trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați RoActemra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul va fi prescris și inițiat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Doza recomandată

Doza pentru toate categoriile de adulți cu PR sau ACG este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

Adolenșenți cu AIJs (vârsta de 12 ani și peste)

Doza uzuală de RoActemra depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 2 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

Stiloul injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

Adolescenți cu AIJp (vârsta de 12 ani și peste)

Doza uzuală de RoActemra depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată **o dată la 3 săptămâni**.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată **o dată la 2 săptămâni**.

Stiloul injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

RoActemra se administrează sub formă de injecție sub piele (*subcutanat*). La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta RoActemra (ACTPen®). Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți să vă injectați singur RoActemra. În acest caz, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. Părinții și persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiți cu privire la modul de injectare RoActemra.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau un adolescent pe care îl îngrijiți aveți/are vreo întrebare legată de modul în care să vă administrați injecția. Veți găsi “Instrucțiuni pentru administrare” la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult RoActemra decât trebuie

Întrucât RoActemra se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală.

Dacă un adult cu PR sau ACG sau un adolescent cu AIJs omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați RoActemra exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze.

- Dacă omiteți să vă administrați doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza în ziua următoare programată.
- Dacă omiteți doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă injecția imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit de dumneavoastră.
- Dacă omiteți doza săptămânală sau doza cu administrare la interval de două săptămâni pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când să vă administrați injecția de RoActemra, contactați-vă medicul sau farmacistul.

Dacă un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați RoActemra exact așa cum a prescris medicul. Păstrați evidența următoarei doze.

- Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați doza imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când trebuie să administrați injecția de RoActemra, contactați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să utilizați RoActemra

Nu trebuie să opriți utilizarea de RoActemra fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, RoActemra poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puțin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de RoActemra.

Posibile reacții adverse grave: adresați-vă imediat unui medic.

Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat**.

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienți

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap
- concentrații crescute de grăsimi în sânge (*cholesterol*)
- reacții la nivelul locului de injectare

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), însoțite uneori de febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulcerații în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edem) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, scurtare a respirației
- număr scăzut de celule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură

- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi
- scădere a activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți

- sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descuamarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie [letală])
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți

- număr scăzut de globule albe, globule roșii și plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge
- insuficiență hepatică

Reacții adverse la copiii și adolescenții cu AIJs sau AIJp

Reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulți. Unele reacții adverse sunt observate mai frecvent la copiii și adolescenții: inflamație la nivelul nasului și gâtului, dureri de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RoActemra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen-ului) preumplut și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

Păstrați stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă oricare componentă a stiloului injector (pen-ului) preumplut pare deteriorată.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută în decurs de 3 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat în decurs de 3 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați un stilou injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea butonului de activare, indicatorul violet nu se mișcă, trebuie să aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercați** să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RoActemra

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-arginină/ clorhidrat de L-arginină, L-metionină, Polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată RoActemra și conținutul ambalajului

RoActemra este o soluție injectabilă. Soluția este incoloră până la galben pal.

RoActemra este disponibil sub formă de soluție injectabilă conținând tocilizumab 162 mg într-un stilou injector (pen) preumplut a 0,9 ml.

Fiecare ambalaj conține 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, **ambalajele multiple conținând 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.**

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce trebuie să știți pentru a utiliza în siguranță stiloul injector (pen) preumplut RoACTEMRA (ACTPen).

Citiți și urmați Instrucțiunile de utilizare care însoțesc stiloul injector preumplut RoACTEMRA înainte de a începe să îl utilizați și la fiecare reînnoire a prescripției medicale. Înainte de a utiliza pentru prima dată stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA, medicul dumneavoastră trebuie să vă arate modul corect de utilizare.

Important: Păstrați stilourile injectoare preumplute nefolosite în ambalajul original, depozitate la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C. **Nu congelați.**

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 2 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C. Stilourile injectoare (pen-urile) trebuie păstrate întotdeauna în cutie, pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

- **Nu scoateți capacul stiloului injector (pen-ul) preumplut decât în momentul în care sunteți pregătit(ă) să injectați RoACTEMRA.**
- **Nu încercați să dezamblați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut.**
- **Nu reutilizați același stilou injector (pen) preumplut.**
- **Nu administrați injecția prin haine.**
- **Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut nesupravegheat.**
- **Nu lăsați la îndemâna copiilor.**

Componentele stiloului injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA (vezi Figura A).

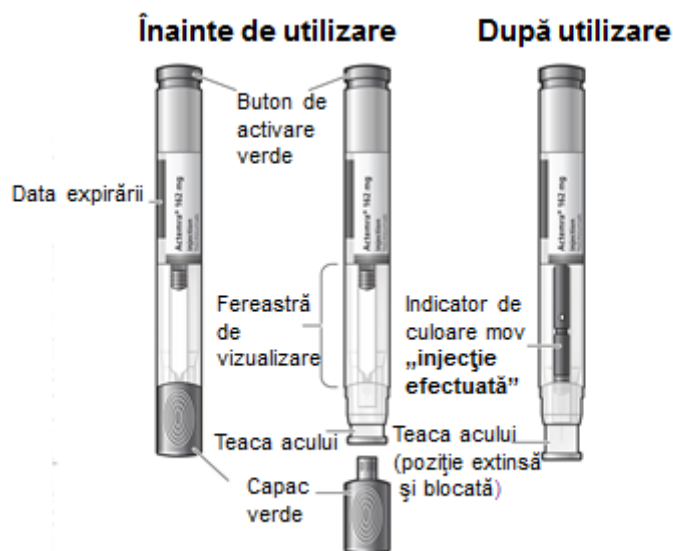


Figura A

Materiale necesare pentru administrarea unei injecții utilizând stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA (vezi Figura B):

- 1 stilou injector (pen) preumplut RoACTEMRA
- 1 tampon cu alcool medicinal
- 1 tampon steril din bumbac sau tifon
- 1 recipient rezistent la perforare sau un recipient pentru obiecte ascuțite pentru a elimina în siguranță capacul stiloului injector (pen-ului) preumplut și stiloul injector (pen-ul) preumplut utilizat (vezi **Pasul 4** “Eliminarea stiloului injector (pen-ului) preumplut”)

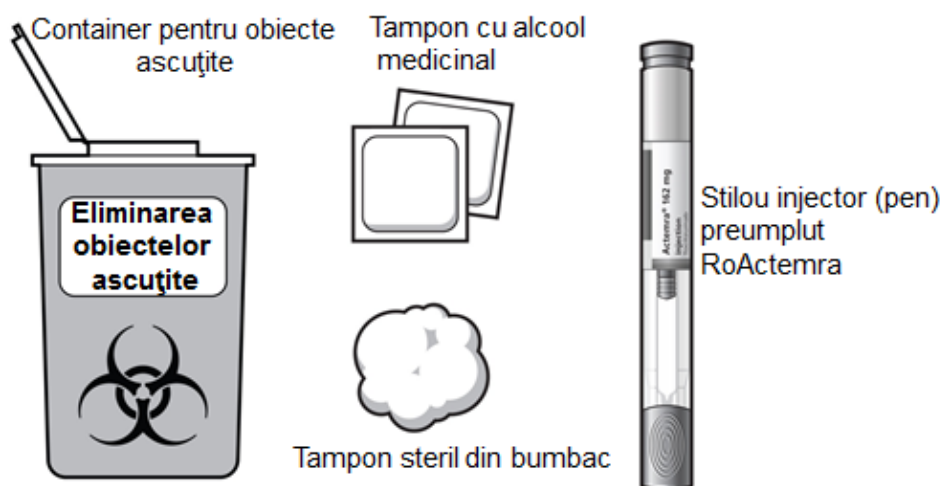


Figura B

Pasul 1. Pregătirea pentru administrarea unei injecții cu RoACTEMRA

Găsiți o suprafață de lucru curată, plană.

- Scoateți cutia care conține stiloul injector (pen-ul) preumplut din frigider.
- Dacă deschideți pentru prima dată cutia, verificați dacă este sigilată corespunzător. **Nu utilizați** stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă ambalajul pare să fi fost deschis anterior.
- Verificați ca ambalajul stiloului injector (pen-ului) preumplut să nu fie deteriorat. **Nu utilizați** stiloul injector (pen-ul) preumplut RoActemra dacă ambalajul prezintă semne de deteriorare.
- **Verificați data expirării de pe cutia stiloului injector (pen-ului) preumplut. Nu folosiți** stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă data expirării este depășită, deoarece utilizarea ar putea să nu prezinte siguranță.
- Deschideți cutia și scoateți 1 stilou injector (pen) preumplut RoACTEMRA din cutie.
- Puneți cutia cu stilourile injectoare (pen-urile) preumplute rămase înapoi la frigider.
- **Verificați data expirării de pe stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA (vezi Figura A). Nu îl utilizați** dacă data expirării este depășită, deoarece utilizarea ar putea să nu prezinte siguranță. Dacă data expirării este depășită, eliminați în siguranță stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un recipient pentru obiecte ascuțite și folosiți unul nou.
- **Verificați stiloul injector (pen-ul) preumplut pentru a vă asigura că nu este deteriorat.** Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă prezintă semne de deteriorare sau dacă l-ați scăpat din greșeală pe jos.
- Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut pe o suprafață curată și plană și lăsați-l să se încălzească timp de până la 45 de minute, pentru a-i permite să ajungă la temperatura camerei. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu ajunge la temperatura camerei, este posibil să prezentați o senzație de disconfort la administrarea injecției și efectuarea injecției să dureze mai mult.
 - **Nu accelerați în niciun fel procesul de încălzire, spre exemplu, prin încălzire în cuptorul cu microunde sau punând stiloul injector (pen-ul) preumplut în apă caldă.**
 - **Nu lăsați stiloul injector preumplut să se încălzească prin expunerea directă la lumina soarelui.**

Nu îndepărtați capacul verde în timpul în care lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA să ajungă la temperatura camerei.

- Țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA având capacul verde orientat în jos (vezi Figura C).

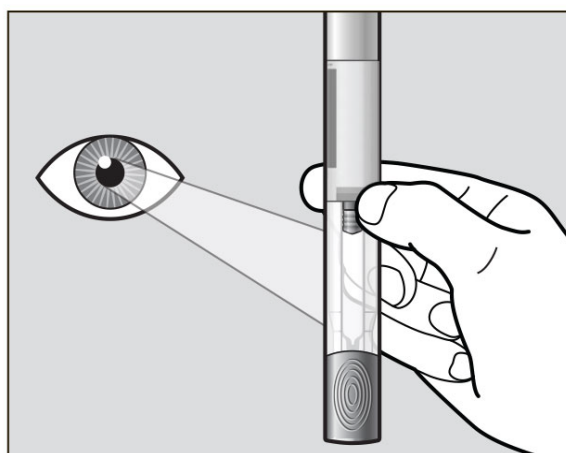


Figura C

- Inspectați fereastra de vizualizare transparentă. Verificați lichidul din stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA (**vezi Figura C**). Acesta trebuie să fie limpede și transparent spre galben pal. **Nu** injectați RoACTEMRA dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare, conține aglomerări de substanță sau particule, deoarece utilizarea acestuia ar putea să nu prezinte siguranță. Eliminați în siguranță stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un recipient pentru obiecte ascuțite și folosiți unul nou.
- Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

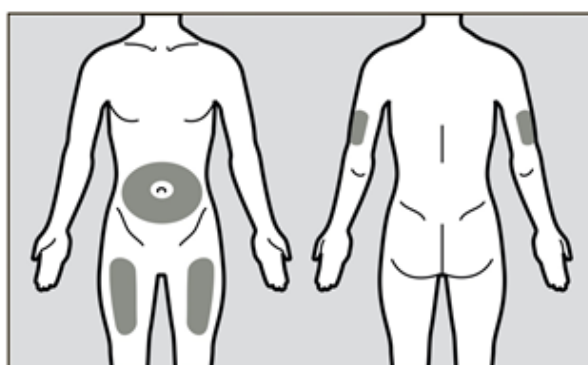
Pasul 2. Alegerea și pregătirea locului de injectare

Alegeți locul de injectare

- Locurile de injectare recomandate sunt pe partea din față a regiunii coapselor și a abdomenului, cu excepția unei zone circulare de 5 centimetri din jurul ombilicului (**Vezi Figura D**).
- Poate fi folosită și suprafața exterioară a părții superioare a brațelor, dacă injecția este administrată de persoana care vă îngrijește. Nu încercați să vă administrați singur injecția în partea superioară a brațului (**Vezi Figura D**).

Folosirea prin rotație a locurilor de injectare

- Alegeți un alt loc de injectare pentru fiecare injecție pe care o administrați, care să fie la cel puțin 2,5 cm de zona în care v-ați administrat injecția anterioară.
- Nu injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie, întărită sau nu este intactă.



Față

Spate



Locuri de injectare

Figura D

Pregătirea locului de injectare

- Ștergeți, cu mișcări circulare, zona pentru injectare folosind un tampon umezit în alcool medicinal și lăsați-o să se usuce, pentru a reduce riscul de apariție a unei infecții. **Nu** mai atingeți locul de injectare înainte de a administra injecția.
- **Nu** ventilați sau suflați asupra zonei curățate.

Pasul 3. Injectarea RoACTEMRA

- Țineți ferm, cu o singură mână, stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA. Scoateți capacul verde prin răsucire și tragere cu cealaltă mână (**vezi Figura E**). Capacul verde conține un tub metallic ușor mobil.
- Dacă nu puteți scoate capacul verde, solicitați persoanei care vă îngrijește să vă ajute sau contactați-l pe medicul dumneavoastră.

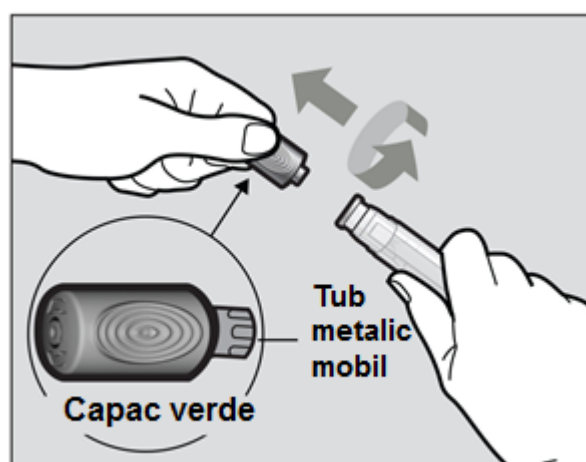


Figura E

Important: Nu atingeți teaca acului situată la vârful stiloului injector (pen-ului) preumplut, sub zona ferestrei (vezi Figura A), pentru a evita leziunile accidentale provocate de ac.

- Aruncați capacul verde în recipientul pentru obiecte ascuțite.
- După ce scoateți capacul verde, stiloul injector (pen-ul) preumplut este gata de utilizare. Dacă nu este utilizat în interval de 3 minute de la îndepărtarea capacului, stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie eliminat folosind recipientul pentru obiecte ascuțite și trebuie utilizat un nou stilou injector (pen) preumplut.
- Nu reatașați niciodată capacul verde după ce l-ați scos.
- Țineți confortabil, cu o mână, stiloul injector (pen-ul) preumplut de partea superioară, astfel încât să puteți vedea zona ferestrei stiloului injector (pen-ului) preumplut (**vezi Figura F**).

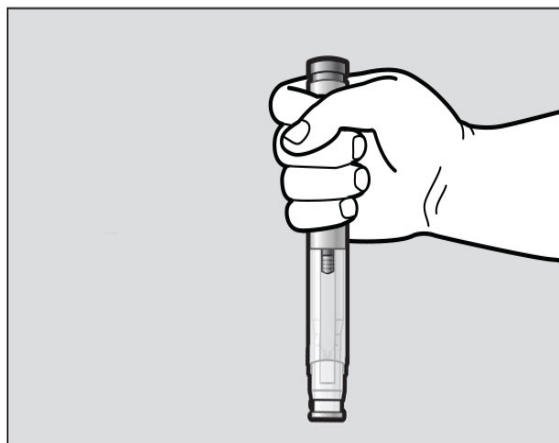


Figura F

- Cu cealaltă mână, apăcați ușor o porțiune din pielea pe care ați dezinfectat-o, pentru a obține o suprafață fermă de injectare (**vezi Figura G**). Pentru a se activa corespunzător, stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie aplicat pe o suprafață fermă de injectare.
- Prinderea pielii este importantă pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul gras), și nu mai adânc (în mușchi). Injectarea în mușchi poate avea ca rezultat o senzație de disconfort la administrarea injecției.

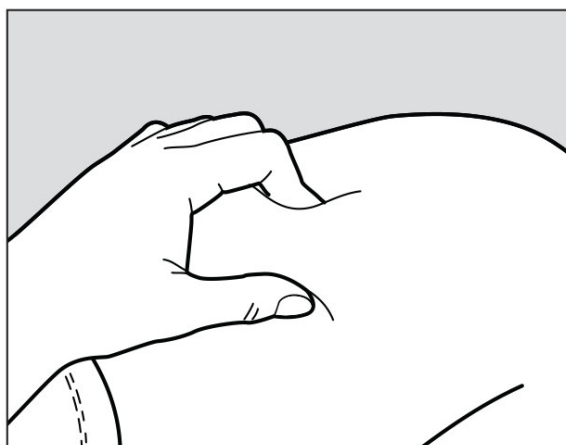


Figura G

- **Nu** apăsați încă butonul verde de activare.
- Poziționați stiloul injector (pen-ul) preumplut cu teaca acului pe pliul de piele în unghi de 90° (**vezi Figura H**).
- Este important să alegeți unghiul corect pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesutul gras), altfel, este posibil ca injecția să fie dureroasă, iar medicamentul să nu-și facă efectul.

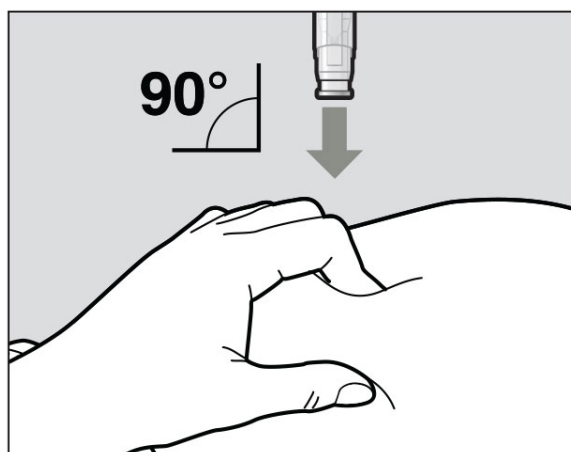


Figura H

- Pentru a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut, trebuie mai întâi să deblocați butonul verde de activare.
- Pentru a-l debloca, apăsați ferm stiloul injector (pen-ul) preumplut pe pliul de piele, până când teaca acului este împinsă complet în interior (**Vezi Figura I**).

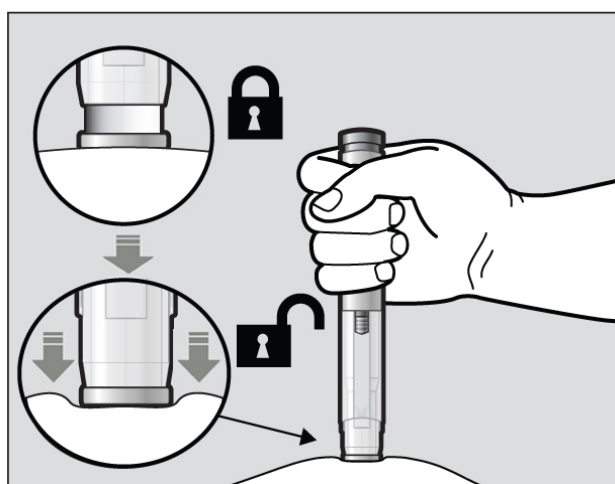


Figura I

- Mențineți teaca acului împinsă în interior.
- Dacă nu mențineți teaca acului apăsată până la capăt pe piele, butonul verde de activare nu va funcționa.
- Continuați să țineți pielea între degete și stiloul injector preumplut poziționat pentru injecție.
- Apăsați butonul verde de activare pentru a începe să administrați injecția. Auzirea unui „clic” indică faptul că a început injectarea. Țineți butonul verde apăsat și continuați să țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut apăsat ferm pe piele (**vezi Figura J**). Dacă nu reușiți să inițiați administrarea injecției, trebuie să solicitați ajutorul persoanei care vă îngrijește sau să îl contactați pe medicul dumneavoastră.

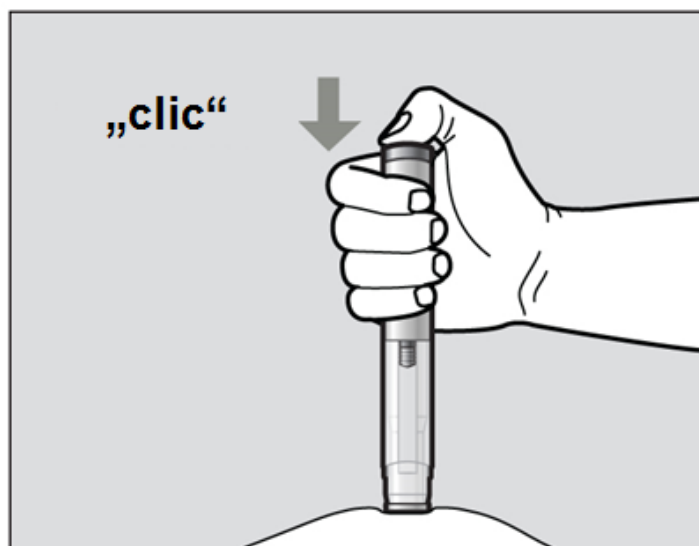


Figura J

- Indicatorul de culoarea mov va glisa de-a lungul ferestrei de vizualizare în timpul injectării (vezi Figura K).
- Urmăriți indicatorul de culoare mov până când acesta se oprește, pentru a fi sigur că a fost injectată o doză completă de medicament.

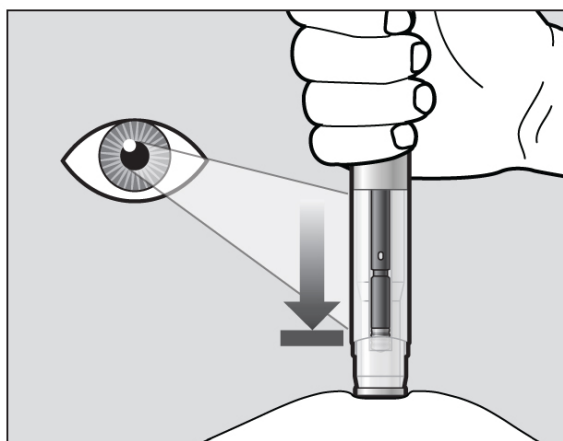


Figura K

- Injectarea poate dura până la **10 secunde**.
- Este posibil ca, pe parcursul injectării, să auziți un al doilea “clic”, dar trebuie să continuați să țineți stiloul injector apăsat ferm pe piele până când indicatorul mov a încetat să se mai miște.
- În momentul în care indicatorul mov s-a oprit din mișcare, eliberați butonul verde. Ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe locul injectării în unghi de 90° pentru a scoate acul din piele. Teaca acului va ieși în afară și se va bloca în această poziție, acoperind acul (vezi Figura L).

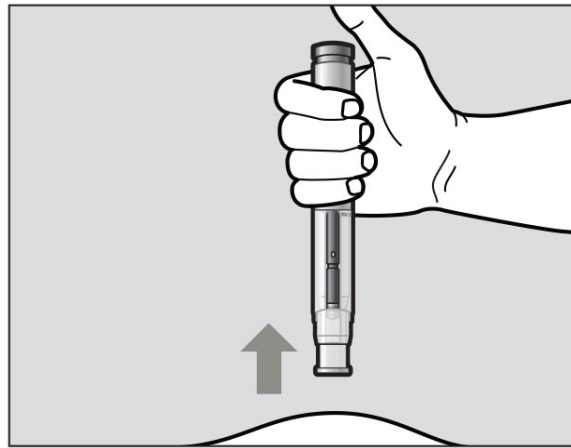


Figura L

- Verificați dacă zona ferestrei este obturată complet de indicatorul de culoare mov (**vezi Figura L**).
- Dacă zona ferestrei nu este complet obturată de indicatorul mov, aceasta poate însemna că:
 - teaca acului nu s-a blocat. **Nu** atingeți teaca acului stiloului injector (pen-ului) preumplut, deoarece vă puteți înțepa în ac. Dacă acul nu este acoperit, puneți cu grijă stiloul injector (pen-ul) preumplut în recipientul pentru obiecte ascuțite pentru a evita să vă răniți cu acul.
 - nu ați primit o doză completă de RoACTEMRA. **Nu** încercați să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injecția folosind un alt stilou (pen) injector preumplut. Solicitați asistență din partea medicului dumneavoastră.

După injectare

- Este posibil să se producă o mică sângerare la locul injectării. Puteți ține apăsat un tampon din bumbac sau tifon pe locul injectării.
- **Nu** frecați locul de injectare.
- Dacă este necesar, puteți acoperi cu un bandaj locul injectării.

Pasul 4. Eliminarea stiloului injector (pen-ului) preumplut

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA nu trebuie reutilizat.
- Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut pe care l-ați folosit în recipientul pentru obiecte ascuțite (vezi “**Eliminarea stilourilor injectoare (pen-urilor) preumplute utilizate**”)
- **Nu** reatașați capacul stiloului injector (pen-ului) preumplut.
- **Dacă vi se administrează injecția de către o altă persoană, această persoană trebuie, de asemenea, să fie atentă când îndepărtează de piele și elimină stiloul injector (pen-ul) preumplut pentru a evita rănirea accidentală prin înțeparea cu acul și transmiterea infecției.**

Eliminarea stilourilor injectoare (pen-urilor) preumplute utilizate

- Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA și capacul verde într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (**vezi Figura M**).
- **Nu aruncați (eliminați) stiloul injector (pen-ul) preumplut și capacul verde în recipientele pentru deșuri menajere și nu le reciclați.**



Figura M

- Aruncați întregul container așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către farmacist.
- Nu lăsați niciodată recipientul rezistent la perforare la vederea și îndemâna copiilor.

Nu lăsați stiloul injector preumplut RoACTEMRA și recipientul pentru eliminarea acestuia la îndemâna copiilor.

Înregistrați efectuarea injecției

- Notați data, ora și partea specifică a corpului în care ați efectuat injecția. De asemenea, ar fi util să scrieți orice întrebări sau preocupări în legătură cu injecția, pentru a le putea adresa medicului dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări sau preocupări cu privire la stiloul injector (pen-ul) preumplut RoACTEMRA, discutați cu medicul dumneavoastră cu experiență în utilizarea RoACTEMRA.