

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg tocilizumab*.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg tocilizumab* σε 4 mL (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg tocilizumab* σε 10 mL (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg tocilizumab* σε 20 mL (20 mg/mL).

* εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ισότυπου IgG1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε φιαλίδιο των 80 mg περιέχει 0,10 mmol (2,21 mg) νάτριο και 2 mg (0.5 mg/mL) πολυσορβικό 80.

Κάθε φιαλίδιο των 200 mg περιέχει 0,20 mmol (4,43 mg) νάτριο και 5 mg (0.5 mg/mL) πολυσορβικό 80.

Κάθε φιαλίδιο των 400 mg περιέχει 0,39 mmol (8,85 mg) νάτριο και 10 mg (0.5 mg/mL) πολυσορβικό 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 6,3-6,7 και ωσμωγραμμομοριακότητα 172-229 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το RoActemra σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργού και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) ή με ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX. Το RoActemra έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες Χ και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με MTX.

Νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική NIA)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής NIA σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου η αγωγή με MTX δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική NIA)

Το RoActemra σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής NIA (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη oligoarthritis) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνέχιση της αγωγής με MTX.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία του σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή CRS που προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα φέροντα χημειοκίτους αντιγονικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα), σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της COVID-19, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή του CRS.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν RoActemra πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Ασθενούς.

Δοσολογία

Ασθενείς PA

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Για άτομα που το σωματικό βάρος τους είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Δόσεις άνω του 1,2 g δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1).

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
>> 1 έως 3 × Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, μείωση δόσης tocilizumab σε 4 mg/kg ή διακοπή θεραπείας έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν Επανεκκίνηση με 4 mg/kg ή 8 mg/kg, αναλόγως ποια είναι κλινικά κατάλληλη
> 3 έως 5 × ULN (επιβεβαιωμένη με επαναληπτικές δοκιμασίες, βλ. παράγραφο 4.4).	Διακοπή δόσης tocilizumab μέχρι < 3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 × ULN, να διακοπεί η θεραπεία
> 5 × ULN	Διακοπή θεραπείας

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με tocilizumab, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/L$.

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης tocilizumab. Όταν ο ANC αυξηθεί $>1 \times 10^9/L$ επανέναρξη θεραπείας σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο
ANC < 0,5	Διακοπή θεραπείας

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^3/\mu L$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων $>100 \times 10^3/\mu L$, επανέναρξη της θεραπείας σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο
< 50	Διακοπή θεραπείας

Ασθενείς με COVID-19

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία της COVID-19 είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 8 mg/kg σωματικού βάρους διάρκειας 60 λεπτών σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό, βλ. παράγραφο 5.1. Εάν τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα επιδεινωθούν ή δεν βελτιωθούν μετά την πρώτη δόση, μπορεί να χορηγηθεί μία επιπλέον έγχυση tocilizumab 8 mg/kg. Το διάστημα μεταξύ των δύο εγχύσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

Για άτομα των οποίων το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση του tocilizumab δεν συνιστάται σε ασθενείς με COVID-19 που έχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες εργαστηριακές ανωμαλίες:

<u>Είδος εργαστηριακού ελέγχου</u>	<u>Εργαστηριακή τιμή</u>	<u>Αντιμετώπιση</u>
Ηπατικό ένζυμο	$>10 \times \text{ULN}$	<u>Η χορήγηση του tocilizumab δεν συνιστάται</u>
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1 \times 10^9 /\text{L}$	
Αριθμός αιμοπεταλίων	$<50 \times 10^3 /\mu\text{L}$	

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρικοί)

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία CRS που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 60 λεπτών είναι 8 mg / kg σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή 12 mg / kg σε ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg. Το tocilizumab μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Εάν δεν εμφανιστεί κλινική βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα του CRS μετά την πρώτη δόση, μπορεί να χορηγηθούν έως και 3 επιπλέον δόσεις tocilizumab. Το διάστημα μεταξύ διαδοχικών δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση δεν συνιστώνται σε ασθενείς με CRS.

Ασθενείς με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή CRS έχουν συχνά κυτταροπενία ή αυξημένη ALT ή AST λόγω της υποκείμενης κακοήθειας, προηγηθείσας χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων του CRS.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς > 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση.

Παιδιατρικοί πληθυσμοί:

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ:

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 12 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Μεταβολή της δόσης πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλέβιου tocilizumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Διακοπές της δόσης του tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών συνιστώνται σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης tocilizumab να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση tocilizumab εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 × Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή tocilizumab έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν
> 3 έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab μέχρι < 3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN
> 5 × ULN	Διακοπή του tocilizumab Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο ANC αυξηθεί $>1 \times 10^9/l$ επανέναρξη tocilizumab
ANC < 0,5	Διακοπή tocilizumab Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^3/\mu L$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί $>100 \times 10^3/\mu L$, επανέναρξη της θεραπείας
< 50	Διακοπή tocilizumab Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για να εκτιμηθεί η επίδραση της μείωσης της δόσης του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική NIA που έχουν παρουσιάσει μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab. Η συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 10 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Η μεταβολή της δόσης θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλέβιου tocilizumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Διακοπές της δόσης του tocilizumab για τις ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συνιστώνται σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης μεθοτρεξάτης (MTX) και/ή των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης tocilizumab θα πρέπει να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στην πολυαρθρική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση tocilizumab εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 ×Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή του tocilizumab έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)/ η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.
> 3 έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab μέχρι < 3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN
> 5 × ULN	Διακοπή tocilizumab. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα ×10 ⁹ / L)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο ANC αυξηθεί >1 × 10 ⁹ /l επανέναρξη της θεραπείας
ANC < 0,5	Διακοπή tocilizumab Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times 10^3/\mu\text{L}$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση της δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ επανέναρξη της θεραπείας
< 50	Διακοπή tocilizumab. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στην πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της δόσης του tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

CRS

Το tocilizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 ετών και άνω) με την ίδια δοσολογία όπως και στους ενήλικες σε CRS. Βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, υποπαράγραφος Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρικοί).

Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρειάζεται να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει και να χορηγηθεί αμέσως κατάλληλο φαρμακευτικό προϊόν/ υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ασθενείς με CRS και ασθενείς με COVID-19 $\geq 30 \text{ kg}$
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 100 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

Ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ασθενείς με CRS $< 30 \text{ kg}$

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 50 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις με εξαίρεση την COVID-19 (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Ασθενείς με ΡΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Η αγωγή δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του tocilizumab πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια), οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν στους ασθενείς προδιάθεση για λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες, δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω καταστολής της αντίδρασης οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του tocilizumab στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ένας ασθενής για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς (στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι νεότεροι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναφέρουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες των ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, να επικοινωνήσουν άμεσα με τον επαγγελματία υγείας μόλις εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η άμεση αξιολόγηση και η κατάλληλη θεραπεία.

Φυματίωση(TB)

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ και της πολυαρθρικής ΝΙΑ, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από λανθάνουσα TB πριν από την έναρξη της αγωγής με tocilizumab. Στους ασθενείς με λανθάνουσα TB πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές δοκιμές με tocilizumab, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν θετικοί στην ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά με το tocilizumab σε ασθενείς με PA (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία ή/και οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση του tocilizumab . (βλ. παράγραφο 4.8). Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο έντονες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενων εγχύσεων ακόμη και αν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντισταμινικά. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπεία για άμεση χρήση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης κατά τη θεραπεία. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/ σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η χορήγηση του tocilizumab πρέπει να διακοπεί άμεσα και η θεραπεία να διακοπεί μόνιμα.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με tocilizumab, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως, η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το tocilizumab. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας . Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $> 1,5 \times \text{ULN}$ θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA με αρχική τιμή ALT ή AST $> 5 \times \text{ULN}$, δε συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Στους ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, οι ALT/AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του tocilizumab με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST $> 3 - 5 \times \text{ULN}$ που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με tocilizumab, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με ANC χαμηλότερο από $2 \times 10^9/L$. Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $100 \times 10^3/\mu L$) πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με ΡΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ που αναπτύσσουν $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu L$.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετερόφιλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το tocilizumab μέχρι σήμερα.

Στους ασθενείς με ΡΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ και τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται στη δεύτερη έγχυση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, βλ. παράγραφο 4.2.

Λιπιδικές παράμετροι

Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Στους ασθενείς με ΡΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ, συστηματική ΝΙΑ η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας.

Νευρολογικές διαταραχές

Οι γιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το tocilizumab είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΡΑ. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για την αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης κακοήθειας μετά από έκθεση στο tocilizumab. Οι μακροπρόθεσμες αξιολογήσεις ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια από ζώντες ιούς και τα εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισημάνσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με tocilizumab και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ και οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση, πριν την έναρξη της θεραπείας. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του εμβολιασμού σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ΡΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και πρέπει να γίνει διαχείριση των παραγόντων κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) ως μέρος της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του tocilizumab σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΡΑ, ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ή ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ. Δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Νάτριο

Μετά από αραίωση με αλατούχο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 230,6 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση 800 mg, ισοδύναμο με το 11,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 80 mg, 5 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg και 10 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 400 mg, που ισοδυναμεί με 0,5 mg/mL.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ασθενείς με γνωστές αλλεργίες.

Ασθενείς με COVID-19

- Η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 που δεν έχουν αυξημένα επίπεδα CRP δεν έχει τεκμηριωθεί, βλ. παράγραφο 5.1.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με COVID-19 που δε λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή καθώς μία αύξηση στη θνησιμότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτή την υποομάδα, βλ. παράγραφο 5.1.

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς με COVID-19, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν οι ασθενείς έχουν οποιαδήποτε άλλη ταυτόχρονη σοβαρή ενεργή λοίμωξη. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του tocilizumab σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες παθήσεις (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια) που μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Ηπατοτοξικότητα

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα ALT ή AST. Η πολυοργανική ανεπάρκεια με συμμετοχή του ήπατος αναγνωρίζεται ως επιπλοκή της σοβαρής COVID-19. Η απόφαση για τη χορήγηση του tocilizumab θα πρέπει να εξισορροπεί το πιθανό όφελος από τη θεραπεία της COVID-19 έναντι των πιθανών κινδύνων της οξείας θεραπείας με tocilizumab. Σε ασθενείς με COVID-19 με αυξημένη ALT ή AST πάνω από $10 \times \text{ULN}$, δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με tocilizumab. Σε ασθενείς με COVID-19, η ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθείται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές.

Αιματολογικές ανωμαλίες

Σε ασθενείς με COVID-19 που αναπτύσσουν $\text{ANC} < 1 \times 10^9 / \text{L}$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$, η χορήγηση της θεραπείας δεν συνιστάται. Τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές, βλέπε παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική NIA

Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με συστηματική NIA. Σε κλινικές δοκιμές, η tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης των μακροφάγων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg tocilizumab με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη μεθοτρεξάτη.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν οποιαδήποτε επίδραση της MTX, μη ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του tocilizumab.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι η tocilizumab.

Δοκιμές *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκαλεί μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η tocilizumab ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μια εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση tocilizumab, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με tocilizumab, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, phenprocoumon, φαινοτυΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση του tocilizumab στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της tocilizumab σε έγκυες γυναίκες. Μια μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η tocilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση του tocilizumab στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Θα πρέπει να ληφθεί μία απόφαση σχετικά με τη διακοπή της γαλουχίας ή τη διακοπή/αποχή από την θεραπεία με RoActemra, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με tocilizumab.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το RoActemra έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, π.χ. ζάλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

PA, συστηματική NIA, πολυαρθρική NIA και CRS

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq$ είναι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένη ALT.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

COVID-19

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq$ ήταν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, δυσκοιλιότητα και ουρολοίμωξη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με την μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του tocilizumab στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών μελετών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με PA που λάμβαναν *tocilizumab* ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή με βάση εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία Οργανικού-Συστήματος(S OC) κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) ^{1,2,3}	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκεριδαμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, Ηπατίτιδα, Ίκτερος	Ηπατική ανεπάρκεια

Κατηγορία Οργανικού-Συστήματος(SOC) κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας			
Παρακλινικές Εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

*Συμπεριλαμβάνει αυξήσεις που συλλέγονται ως μέρος της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπω το παρακάτω κείμενο).

¹Βλ. Παράγραφο 4.3

²Βλ. Παράγραφο 4.4

³Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στο tocilizumab σε κλινικές δοκιμές.

Ασθενείς με COVID-19

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος στην COVID-19 βασίστηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511). Συνολικά 974 ασθενείς εκτέθηκαν στο tocilizumab σε αυτές τις μελέτες. Η συλλογή δεδομένων ασφαλείας από τη RECOVERY ήταν περιορισμένη και δεν παρουσιάζεται εδώ.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA στον Πίνακα 2, έχουν κριθεί από συμβάντα που συνέβησαν σε τουλάχιστον 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab και πιο συχνά από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές δοκιμές ML42528, WA42380 και WA42511.

Πίνακας 2. Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών¹ που προσδιορίστηκαν από τον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές δοκιμές του tocilizumab σε ασθενείς με COVID-19²

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) κατά MedDRA	Προτιμώμενοι Όροι και συχνότητα Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, Αϋπνία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

¹Οι ασθενείς προσμετρώνται μία φορά για κάθε κατηγορία ανεξάρτητα από τον αριθμό των αντιδράσεων

²Περιλαμβάνει αξιολογημένες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις μελέτες WA42511, WA42380 και ML42528

Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab παρατίθενται στον Πίνακα 3 και παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 3. Λίστες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA που ελάμβαναν tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX.

Κατηγορία Οργανικού – Συστήματος (SOC) κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
	Κεφαλαλγία	πολυαρθρική NIA	συστηματική NIA	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
	Ναυτία		πολυαρθρική NIA	
	Διάρροια		πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις		πολυαρθρική NIA ¹ , συστηματική NIA ²	
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες		πολυαρθρική NIA	
	Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων	συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA	
	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA
	Αυξημένη χοληστερόλη		συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA

1. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την κεφαλαλγία, τη ναυτία και την υπόταση

2. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με συστηματική NIA περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το εξάνθημα, την κνίδωση, τη διάρροια, την επιγαστρική δυσφορία, την αρθραλγία και την κεφαλαλγία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Ασθενείς με RA

Λοιμώξεις

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες μελέτες το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με αγωγή 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με αγωγή με DMARD ήταν 127 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με tocilizumab ήταν 108 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε έκθεση.

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD ήταν 5,3 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης σε σύγκριση με 3,9 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα tocilizumab σε σύγκριση με 1,5 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε MTX.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη. Στις σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν, ορισμένες με αποτέλεσμα θάνατο, συμπεριλαμβάνονται ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, επεμβατικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας jirovecii, πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σηψαιμία και βακτηριακή αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων 6μηνίων κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με tocilizumab. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με θεραπεία αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, συρίγγια και απόστημα.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάματα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από το τέλος της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιοριστικές για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με tocilizumab, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η αγωγή, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων και των ανοιχτών κλινικών δοκιμών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφυλαξία με αποτέλεσμα θάνατο

αναφέρθηκε μετά την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εξετάστηκαν συνολικά 2.876 ασθενείς για αντισώματα κατά του tocilizumab. Από τους 46 ασθενείς (1,6%) που ανέπτυξαν αντισώματα κατά του tocilizumab, οι 6 παρουσίασαν μια σχετιζόμενη ιατρικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε 5 απ' αυτούς σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας. Τριάντα ασθενείς (1,1%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Ουδετερόφιλα

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <0,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Οι μισοί περίπου ασθενείς που ανέπτυξαν $ANC < 1 \times 10^9/L$ παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από $0,5 \times 10^9 /L$ αναφέρθηκαν σε 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab με DMARDs. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Αιμοπετάλια

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3/ \mu L$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού < 1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Αυτές οι μειώσεις δε συνοδεύτηκαν από αιμορραγικά συμβάματα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Έχουν εκδηλωθεί πολύ σπάνια αναφορές πανκυτταροπενίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT/AST $>3 \times ULN$ σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab, έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab μαζί με DMARDs έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με DMARDs.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με tocilizumab είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συχνότερες αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT/AST $>5 \times ULN$ παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών σε μονοθεραπεία με tocilizumab και σε 1,4% των ασθενών σε αγωγή με tocilizumab και DMARD, η πλειονότητα των οποίων διέκοψαν μόνιμα την αγωγή με tocilizumab. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης μεγαλύτερης από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συλλέχθηκε ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab και DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως $2 \times ULN$ και το 0,4% είχε αύξηση $> 2 \times ULN$.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια 6μηνιαίων ελεγχόμενων δοκιμών αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβαναν tocilizumab σε κλινικές δοκιμές εμφάνισαν συνεχείς αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $\geq 6,2$ mmol/L, 15% εμφάνισαν συνεχή αύξηση στην LDL έως $\geq 4,1$ mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Δερματικές αντιδράσεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Ασθενείς με COVID -19

Λοιμώξεις

Στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις δοκιμές ML42528, WA42380 και WA42511, τα ποσοστά συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ασθενών με COVID-19 που έλαβαν tocilizumab (30,3%/18,6%, n=974) έναντι του εικονικού φαρμάκου (32,1%/ 22,8%, n=483).

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στην ομάδα θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας του tocilizumab από τον συνολικό πληθυσμό που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Σε αυτήν την υποομάδα, λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 27,8% και στο 18,1% των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβιο tocilizumab και στο 30,5% και 22,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Η συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ανωμαλιών ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ ασθενών με COVID-19 που έλαβαν μία ή δύο δόσεις ενδοφλέβιου tocilizumab σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με λίγες εξαιρέσεις. Οι μειώσεις των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων και οι αυξήσεις της ALT και της AST ήταν πιο συχνές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβιο tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βλ. παράγραφο 4.8.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Το προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου tocilizumab στην πολυαρθρική NIA μελετήθηκε σε 188 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Η συνολική έκθεση του ασθενούς ήταν 184,4 ασθενοέτη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA παρατίθεται στον Πίνακα 3. Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA και συστηματική NIA. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με PA, τα συμβάματα ρινοφαρυγγίτιδας, κεφαλαλγίας, ναυτίας και μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρονταν συχνότερα στον πληθυσμό με πολυαρθρική NIA. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της πολυαρθρικής NIA σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με PA.

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο tocilizumab ήταν 163,7 ανά 100 ασθενείς –έτη. Στα συχνότερα παρατηρηθέντα συμβάματα ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα και οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν αριθμητικά υψηλότερο στους ασθενείς με βάρος <30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg tocilizumab (12,2 ανά 100 έτη ασθενούς) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab (4,0 ανά 100 έτη ασθενούς). Η επίπτωση των λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπές της δόσης ήταν, επίσης, αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς με βάρος <30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg tocilizumab (21,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab (7,6%).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA, ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μία έγχυση. Σε όλο τον πληθυσμό έκθεσης στο tocilizumab, 11 ασθενείς (5,9%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και 38 ασθενείς (20,2%) παρουσίασαν σύμβαμα μέσα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Τα συννηθέστερα συμβάματα που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ήταν η κεφαλαλγία, η ναυτία και η υπόταση και, σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση, ήταν η ζάλη και η υπόταση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια και εντός 24 ωρών από την έγχυση ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με RA και συστηματική NIA, βλ. παράγραφο 4.8.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη tocilizumab και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Ένας ασθενής στην ομάδα των 10 mg/kg < 30kg ανέπτυξε θετικά αντισώματα κατά του tocilizumab χωρίς να αναπτύξει αντίδραση υπερευαισθησίας και στη συνέχεια αποσύρθηκε από τη μελέτη.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη tocilizumab, 1% των ασθενών εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάματα.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ στο 3,7% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στη μελέτη ενδοφλέβιου tocilizumab WA19977 το 3.4% και 10.4% των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν αύξηση της τιμής της LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε ≥ 200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με συστηματική NIA

Το προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου tocilizumab στη συστηματική NIA μελετήθηκε σε 112 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη φάση 12 εβδομάδων, 75 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tocilizumab (8 mg/kg ή 12 mg/kg με βάση το σωματικό βάρος). Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής από το placebo σε tocilizumab, λόγω της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ παρατίθεται στον Πίνακα 3. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ, οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα ρινοφαρυγγίτιδας, μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων, αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες και διάρροια. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της συστηματικής ΝΙΑ σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

Λοιμώξεις

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων στην ομάδα του ενδοφλέβιου tocilizumab ήταν 344,7 ανά 100 ασθενοέτη και 287,0 ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (Μέρος ΙΙ), το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων παρέμεινε παρόμοιο στα 306,6 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα του ενδοφλέβιου tocilizumab ήταν 11,5 ανά 100 ασθενοέτη. Στον ένα χρόνο στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό στα 11,3 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Οι αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ με την προσθήκη της ανεμευλογιάς και της μέσης ωτίτιδας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ως αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μια έγχυση. Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 4% των ασθενών της ομάδας του tocilizumab παρουσίασε συμβάματα που συνέβησαν κατά την έγχυση. Ένα σύμβαμα (αγγειοοίδημα) θεωρήθηκε σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή και ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 16% των ασθενών της ομάδας της tocilizumab και 5,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε ένα σύμβαμα εντός 24 ωρών από την έγχυση. Στην ομάδα του tocilizumab, τα συμβάματα συμπεριέλαβαν αλλά δεν περιορίστηκαν σε εξάνθημα, κνίδωση, διάρροια, επιγαστρική δυσφορία, αρθραλγία και κεφαλαλγία. Ένα από τα συμβάματα αυτά, η κνίδωση, θεωρήθηκε σοβαρή.

Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη tocilizumab και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας, αναφέρθηκαν σε 1 στους 112 ασθενείς (< 1%) που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης και έως και την ανοικτής επισήμανσης κλινική δοκιμή.

Ανοσογονικότητα

Και οι 112 ασθενείς εξετάστηκαν για αντισώματα κατά του tocilizumab κατά την έναρξη της θεραπείας. Δύο ασθενείς ανέπτυξαν θετικά αντισώματα κατά του tocilizumab και ένας από αυτούς τους ασθενείς εκδήλωσε αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης του σχηματισμού αντισωμάτων κατά του tocilizumab μπορεί να υποτιμηθεί λόγω της παρεμβολής του tocilizumab στη μέθοδο ανίχνευσης και την υψηλότερη συγκέντρωση tocilizumab που παρατηρήθηκε στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, εμφανίστηκε μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σε ποσοστό 7% των ασθενών στην ομάδα του tocilizumab και καμία μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ εμφανίστηκαν σε ποσοστό 15% της ομάδας του tocilizumab.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1% στην ομάδα του tocilizumab εμφάνισε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, εμφανίστηκαν σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα του tocilizumab, χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά επεισόδια.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ σε ποσοστό 5% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα του tocilizumab και σε ποσοστό 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα του tocilizumab.

Ανοσοσφαιρίνη G

Τα επίπεδα της IgG μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μείωση στο χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού συνέβη σε 15 ασθενείς κάποια χρονική στιγμή της μελέτης.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, (μελέτη WA18221), το 13,4% και το 33,3% των ασθενών αντίστοιχα εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg / dL}$ και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg / dL}$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης. Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (μελέτη WA18221), το 13,2% και το 27,7% των ασθενών αντίστοιχα παρουσίασαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg / dL}$ και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg / dL}$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

Ασθενείς με CRS

Η ασφάλεια του tocilizumab σε CRS έχει αξιολογηθεί σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές, όπου 51 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβιο tocilizumab 8 mg / kg (12 mg / kg για ασθενείς κάτω των 30 kg) με ή χωρίς πρόσθετη υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή CRS που προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα). Χορηγήθηκε μια διάμεση τιμή της 1 δόσης tocilizumab (εύρος, 1-4 δόσεις).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με tocilizumab είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε μία ακούσια περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg . Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg , παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς Ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Μηχανισμός δράσης

Η tocilizumab συνδέεται ειδικά και στους διαλυτούς και στους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η tocilizumab αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των sIL-6R και mIL-6R. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει συνδεθεί με την παθολογία νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές ασθενών με RA που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η αγωγή με tocilizumab συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε η tocilizumab στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εσιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια εμφανίστηκαν ήδη από τη 2η εβδομάδα, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε υγιή άτομα που έλαβαν tocilizumab σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 3 έως 5 ημέρες μετά τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στην τιμή έναρξης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν παρόμοια γενική εικόνα απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση tocilizumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με COVID-19 με μία δόση tocilizumab 8 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως, παρατηρήθηκαν μειώσεις στα επίπεδα της CRP, εντός των φυσιολογικών ορίων, ήδη από την ημέρα 7.

Ασθενείς με RA

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της RA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές δοκιμές. Στις δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς ≥ 18 ετών, με ενεργό RA που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις στην έναρξη.

Στη Μελέτη I, η tocilizumab χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Δοκιμές II, III και V, η tocilizumab χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη IV, η tocilizumab χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARDs έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARDs. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των 5 δοκιμών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και που δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειονότητα

(67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX. Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg tocilizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (δόση κλιμακούμενη από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη II, μια διετή μελέτη με προγραμματισμένη ανάλυση την εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγούνταν τυφλά δόσεις 4 ή 8 mg/kg tocilizumab ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg την εβδομάδα). Μετά την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tocilizumab 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης tocilizumab 8 mg/kg το δεύτερο χρόνο. Το κύριο καταληκτικό σημείο την εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα άλλα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις 4 ή 8 mg/kg tocilizumab ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκαν 1220 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARDs. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή DMARDs.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις δοκιμές, οι ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab εμφάνισαν σε 6 μήνες στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 4). Στη Μελέτη I, αποδείχθηκε η ανωτερότητα του tocilizumab 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό προηγούμενων θεραπειών ή τη βαρύτητα της νόσου. Ο χρόνος εμφάνισης ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το εύρος της ανταπόκρισης εξακολούθησε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 χρόνια παρατηρήθηκαν στις ανοιχτές δοκιμές παράτασης I-V.

Σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλα τα μεμονωμένα στοιχεία της ανταπόκρισης ACR, τα οποία συμπεριλαμβάνουν: αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς και το γιατρό, βαθμολογίες του δείκτη αναπηρίας, αξιολόγηση άλγους και CRP σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με MTX ή άλλα DMARDs σε όλες τις δοκιμές.

Ασθενείς σε δοκιμές I – V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5–6,8 στην έναρξη. Σημαντική μείωση από την έναρξη σε DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1.3–2.1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν DAS28 με κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη II, το 65% των ασθενών πέτυχε DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% σε 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών την εβδομάδα 24.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε tocilizumab 8 mg/kg μαζί με DMARDs έναντι της ομάδας που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg με DMARDs ($p<0,03$). Αντίστοιχα το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS28 $<2,6$) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab 8mg/kg με DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab 4 mg/kg με DMARD ($p<0,0001$).

Πίνακας 4. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARDs (% ασθενών)

	Μελέτη I AMBITION		Μελέτη II LITHE		Μελέτη III OPTION		Μελέτη IV TOWARD		Μελέτη V RADIATE	
εβδομάδα	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%						

ACR -Κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

TCZ - Tocilizumab

MTX - Μεθοτρεξάτη

PBO - Εικονικό φάρμακο

DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο

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

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

Σημαντική κλινική ανταπόκριση

Μετά από θεραπεία 2 χρόνων με tocilizumab + MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση ανταπόκρισης ACR 70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη Μελέτη II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε από τις ακτινολογικές εξετάσεις και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αποδείχθηκε μέσω της σημαντικά μειωμένης ακτινολογικής εξέλιξης στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου (Πίνακας 5).

Στην ανοικτής επισήμανσης παράταση της Μελέτης II, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο χρόνο θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την έναρξη την εβδομάδα 104 σε συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με tocilizumab 8 mg/kg και MTX ($p<0,0001$) συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο και MTX.

Πίνακας 5. Μέσος όρος ακτινολογικών μεταβολών μετά από 52 εβδομάδες στη Μελέτη II

	PBO+ MTX (+TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολόγηση διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολόγηση JSN (στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος)	0,42	0,12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Tocilizumab

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από θεραπεία 1 χρόνου με tocilizumab και MTX, 85% των ασθενών (n=348) δεν είχαν εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από μεταβολή μηδέν ή μικρότερη στη Συνολική Βαθμολόγηση κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και MTX (n=290) ($p = 0,001$). Αυτό παράμεινε σταθερό, μετά από θεραπεία 2 χρόνων (83%; n=353). Το 93 % (93%; n=271) των ασθενών δεν είχαν εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας - HAQ-DI), Short Form-36 και Ερωτηματολόγιο Λειτουργικής Εκτίμησης της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας (HAQ-DI) σε ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν DMARDs. Κατά την παράταση της ανοικτής επισήμανσης Μελέτης II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για μέχρι 2 χρόνια. Την εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή του HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg και MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και MTX. Η μέση μεταβολή του HAQ-DI διατηρήθηκε την εβδομάδα 104 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg και MTX (-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με την αγωγή tocilizumab σε σύγκριση με τα DMARDs ($p < 0,0001$) την εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων έως και την εβδομάδα 24.

Tocilizumab έναντι adalimumab στη μονοθεραπεία

Η μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με tocilizumab με τη μονοθεραπεία με adalimumab, αξιολόγησε 326 ασθενείς με RA, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση tocilizumab (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος της adalimumab έλαβαν μία υποδόρια ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική δράση παρατηρήθηκε υπέρ του tocilizumab έναντι του adalimumab ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της αλλαγής στο DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (IV) N = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC) N = 163	Τιμή p ^(a)
Κύριο καταληκτικό σημείο – μέση αλλαγή από τη γραμμή εκκίνησης την εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-3,3	
Αλλαγή στην προσαρμοσμένη μέση τιμή (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 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
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της PA, για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα καταληκτικά σημεία συνεχών μεταβλητών.

^b Για τη διαχείριση των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της απόδοσης ως μη-ανταπόκριση στη θεραπεία. Η πολλαπλότητα ελέγχθηκε με τη μέθοδο Bonferroni-Holm.

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο tocilizumab και το adalimumab. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβατάματα ήταν παρόμοιο ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες (tocilizumab 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του tocilizumab (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Και οι δύο θεραπείες της μελέτης προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (πτώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στις ALT, AST και στα λιπίδια), ωστόσο το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το tocilizumab σε σύγκριση με το adalimumab. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν πτώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων βαθμού CTC 3 ή 4. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT βαθμού CTC 2 ή υψηλότερου. Η μέση αύξηση στην LDL από την έναρξη ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του adalimumab. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος του tocilizumab ήταν σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε Πίνακα 1).

Πρώιμη PA, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε MTX

Η μελέτη VII (WA19926), μία μελέτη 2 ετών με προγραμματισμένη πρωταρχική ανάλυση την εβδομάδα 52 αξιολόγησε 1162 ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή πρώιμη PA (μέση διάρκεια θεραπείας ≤6 μήνες). Περίπου 20% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs άλλη από MTX. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού tocilizumab ενδοφλεβίως 4 ή 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες/MTX, της μονοθεραπείας tocilizumab ενδοφλεβίως 8 mg/kg και μονοθεραπείας με MTX στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων και στο ποσοστό της εξέλιξης της αρθρικής βλάβης την εβδομάδα 104. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS 28 < 2.6) την εβδομάδα 24. Μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στις ομάδες

tocilizumab 8 mg/kg + MTX και μονοθεραπείας με tocilizumab πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX. Η ομάδα tocilizumab 8 mg/kg + MTX έδειξε επίσης στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Στην ομάδα μονοθεραπείας με tocilizumab 8 mg/kg παρατηρήθηκαν αριθμητικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των ακτινογραφικών καταληκτικών σημείων. Σε αυτήν τη μελέτη, οι υφέσεις κατά ACR/EULAR (Boolean και Index) αναλύθηκαν επίσης ως προκαθορισμένα διερευνητικά καταληκτικά σημεία, με υψηλότερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται στις ομάδες του tocilizumab. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη VII παρατίθενται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VII (WAI9926) σε ασθενείς με πρόωμη ΡΑ χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + Εικονικό φάρμακο N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Εικονικό φάρμακο + MTX N=287
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο					
Ύφεση DAS28					
εβδομάδα 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία					
Ύφεση DAS 28					
εβδομάδα 52	ACR n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
εβδομάδα 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)
εβδομάδα 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 (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
εβδομάδα 52		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Ακτινογραφικά καταληκτικά σημεία (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
εβδομάδα 52	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
	Βαθμός διάβρωσης	0.05**	0.15	0.25	0.63
	JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Ακτινογραφική μη εξέλιξη n (%),μεταβολή από την αρχική τιμή στο mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploratory endpoints					
εβδομάδα 24: ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%)		47 (18.4) ‡	38 (14.2)	43 (16.7) ‡	25 (10.0)
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)		73 (28.5) ‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
εβδομάδα 52: ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%)		59 (25.7) ‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)		83 (36.1) ‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - τροποποιημένο Total Sharp Score

JSN - Στένωση μεσάρθριου διαστήματος

TCZ - tocilizumab

MTX - μεθοτρεξάτη

ACR - Κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR)

Όλες οι συγκρίσεις αποτελεσματικότητας έναντι Εικονικού φαρμάκου + MTX ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05

‡Τιμή p < 0.05 έναντι εικονικού φαρμάκου + MTX, αλλά το καταληκτικό σημείο ήταν διερευνητικό (δεν περιλαμβάνεται στην ιεραρχία του στατιστικού ελέγχου και επομένως δεν έχει ελεγχθεί για πολλαπλότητα)

COVID-19

Κλινική αποτελεσματικότητα

RECOVERY (τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της θεραπείας κατά της COVID-19) συνεργατική ομαδική μελέτη σε νοσηλευόμενους ενήλικες που έχουν διαγνωστεί με COVID-19

Η RECOVERY ήταν μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη πλατφόρμας που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των πιθανών θεραπειών σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Όλοι οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη φροντίδα και υποβλήθηκαν σε αρχική (κύρια) τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της δοκιμής είχαν κλινικά πιθανολογούμενη ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και δεν είχαν ιατρικές αντενδείξεις για καμία από τις θεραπείες. Ασθενείς με κλινικές ενδείξεις προοδευτικής COVID-19 (που ορίζεται ως κορεσμός οξυγόνου <92% σε αέρα δωματίου ή ως λήψη οξυγονοθεραπείας, και CRP ≥ 75 mg/L) πλήρωσαν τις προϋποθέσεις για μια δεύτερη τυχαιοποίηση για να λάβουν είτε ενδοφλέβιο tocilizumab είτε συνήθη φροντίδα μόνο.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) που περιελάμβανε 4.116 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με 2.022 ασθενείς στο σκέλος tocilizumab + συνήθους φροντίδας και 2.094 ασθενείς στο σκέλος που έλαμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού ITT ήταν καλά ισορροπημένα σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 63,6 έτη (τυπική απόκλιση [SD] 13,6 έτη). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (67%) και Λευκοί (76%). Το διάμεσο (εύρος) επίπεδο της CRP ήταν 143 mg/L (75-982).

Κατά την έναρξη, το 0,2% (n=9) των ασθενών δεν λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο, το 45% των ασθενών χρειάζονταν οξυγόνο χαμηλής ροής, το 41% των ασθενών χρειάζονταν μη επεμβατικό αερισμό ή οξυγόνο υψηλής ροής και το 14% των ασθενών χρειάζονταν επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Το 82% αναφέρθηκε ότι λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή (οριζόμενο ως ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή είτε πριν είτε κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης). Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν ο διαβήτης (28,4%), η καρδιοπάθεια (22,6%) και η χρόνια πνευμονοπάθεια (23,3%).

Η κύρια έκβαση ήταν ο χρόνος μέχρι το θάνατο μέχρι την Ημέρα 28. Η αναλογία κινδύνου που συνέκρινε το σκέλος του tocilizumab + συνήθους φροντίδας με το σκέλος που έλαμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο ήταν 0,85 (95% CI: 0,76 έως 0,94), ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (p = 0,0028). Οι πιθανότητες θανάτου έως την Ημέρα 28 υπολογίστηκαν σε 30,7% και 34,9% στα σκέλη του tocilizumab και της συνήθους φροντίδας, αντίστοιχα. Η διαφορά κινδύνου υπολογίστηκε σε -4,1% (95% CI: -7,0% έως -1,3%), συνεπής με την πρωτογενή ανάλυση. Η αναλογία κινδύνου μεταξύ της προκαθορισμένης υποομάδας ασθενών που έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν 0,79 (95% CI: 0,70 έως 0,89) και για την προκαθορισμένη υποομάδα που δεν λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν 1,16 (95% CI: 0,91 έως 1,48).

Ο διάμεσος χρόνος έως την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν 19 ημέρες στο σκέλος του tocilizumab + συνήθους φροντίδας και >28 ημέρες στο σκέλος της συνήθους φροντίδας (αναλογία κινδύνου [95% CI] = 1,22 [1,12 έως 1,33]).

Μεταξύ των ασθενών που δεν χρειάζονταν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την έναρξη, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό ή πέθαναν την Ημέρα 28 ήταν 35% (619/1754) στο σκέλος tocilizumab + συνήθους φροντίδας και 42% (754/1800) στο σκέλος της μόνο συνήθους φροντίδας (αναλογία κινδύνου [95% CI] = 0,84, [0,77 έως 0,92] p<0,0001).

Παιδιατρικός πληθυσμός με συστηματική ΝΙΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab στη θεραπεία της ενεργού συστηματικής ΝΙΑ αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, δύο σκελών, διάρκειας 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη είχαν διάρκεια νόσου τουλάχιστον 6 μήνες, ενεργό νόσο χωρίς έξαρση που να απαιτεί δόσεις κορτικοστεροειδών άνω των 0,5 mg / kg ισοδύναμα πρεδνιζόνης. Η αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) δεν έχει διερευνηθεί.

Οι ασθενείς (που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς MTX) τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (tocilizumab:εικονικό φάρμακο = 2:1), 75 ασθενείς λάμβαναν εγχύσεις tocilizumab κάθε δύο εβδομάδες, 8 mg/kg για ασθενείς ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για ασθενείς < 30 kg και 37 ασθενείς ορίστηκαν να λαμβάνουν εγχύσεις εικονικού φαρμάκου κάθε δύο εβδομάδες. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε από την εβδομάδα έξι για τους ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν μια ανταπόκριση ACR70 για την ΝΙΑ. Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά το χρόνο απομάκρυνσης από τη μελέτη εξαιτίας της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισημάνσης φάση σε δοσολογία κατάλληλη για το σωματικό τους βάρος.

Κλινική ανταπόκριση

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση στα βασικά στοιχεία της απόκρισης ACR για ΝΙΑ (απόκριση ACR για ΝΙΑ 30) την εβδομάδα 12 και απουσία πυρετού (καμία καταγραφή θερμοκρασίας $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες). Ογδόντα πέντε τοις εκατό (64/75) των ασθενών που έλαβαν tocilizumab και 24,3% (9/37) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο πέτυχαν αυτό το καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά διαφορετικά ($p < 0,0001$).

Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 30, 50, 70 και 90 για ΝΙΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Βαθμός ανταπόκρισης ACR για ΝΙΑ την εβδομάδα 12 (% των ασθενών)

Βαθμός ανταπόκρισης	Tocilizumab N = 75	Εικονικό φάρμακο N = 37
NIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
NIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
NIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
NIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Επίδραση στις συστηματικές εκδηλώσεις

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab, ποσοστό 85% αυτών που είχαν πυρετό εξαιτίας της συστηματικής ΝΙΑ κατά την έναρξη της θεραπείας δεν εμφάνισαν πυρετό (καμία καταγραφή θερμοκρασίας $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ κατά τις προηγούμενες 14 ημέρες) την εβδομάδα 12 έναντι μόνον 21% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) άλγους που παρατηρήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με tocilizumab ήταν 41 βαθμούς μείωση σε μια κλίμακα 0-100 σε σύγκριση με 1 βαθμό μείωση για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών

Στους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ACR70 για NIA επετράπη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεκαεπτά (24%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab έναντι 1 (3%) ασθενή από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου μπόρεσαν να μειώσουν τη δόση του κορτικοστεροειδούς που ελάμβαναν κατά τουλάχιστον 20% χωρίς να παρουσιάσουν επακόλουθη επιδείνωση της νόσου κατά ACR30 ή εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων την εβδομάδα 12 ($p=0,028$). Οι μειώσεις της δόσης των κορτικοστεροειδών συνεχίστηκαν, με 44 ασθενείς να διακόπτουν τη χρήση των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 44, διατηρώντας τις ανταποκρίσεις NIA ACR.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Την εβδομάδα 12, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab και παρουσίασαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας της Παιδικής Ηλικίας – Δείκτης Αναπηρίας (οριζόμενη ως ατομική μείωση της συνολικής βαθμολογίας κατά $\geq 0,13$) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 77% έναντι 19% ($p<0,0001$).

Εργαστηριακές παράμετροι

Πενήντα από τους εβδομήντα πέντε (67%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< \text{LLN}$ κατά την έναρξη της θεραπείας. Σαράντα (80%) από τους ασθενείς αυτούς εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης έως εντός του φυσιολογικού εύρους την εβδομάδα 12, σε σύγκριση με μόνο 2 από τους 29 ασθενείς (7%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< \text{LLN}$ κατά την έναρξη της θεραπείας ($p<0,0001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός με πολυαρθρική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab εκτιμήθηκε στην τριών σκελών μελέτη WA19977, η οποία περιελάμβανε μια ανοιχτής επισημάνσης παράταση σε παιδιά με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA). Το Μέρος I αποτελούνταν από μία εισαγωγική περίοδο 16 εβδομάδων ενεργού θεραπείας με tocilizumab ($n=188$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος II, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων ($n=163$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος III, μία ανοιχτής επισημάνσης περίοδο διάρκειας 64 εβδομάδων. Στο Μέρος I, οι κατάλληλοι ασθενείς βάρους $\geq 30 \text{ kg}$ έλαβαν tocilizumab στα 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς βάρους $< 30 \text{ kg}$ τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε tocilizumab 8 mg/kg είτε 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν το Μέρος I της μελέτης και πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση ACR30 για NIA στην εβδομάδα 16 συγκριτικά με την αρχική τιμή ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν στην τυφλοποιημένη περίοδο απόσυρσης (Μέρος II) της μελέτης. Στο Μέρος II, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε tocilizumab (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I) ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) και την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών. Ο κάθε ασθενής συνέχισε στο Μέρος II της μελέτης μέχρι την εβδομάδα 40 ή μέχρι ο ασθενής να ικανοποιήσει τα κριτήρια έξαρσης ACR30 για τη NIA (σε σχέση με την εβδομάδα 16) και να κριθεί κατάλληλος για αγωγή διάσωσης με tocilizumab (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I).

Κλινική ανταπόκριση

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με έξαρση ACR30 για NIA στην εβδομάδα 40 σε σχέση με την εβδομάδα 16. Σαράντα οχτώ επί τοις εκατό (48,1%, 39/81) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισε εξάρσεις συγκριτικά με το 25,6% (21/82) των ασθενών που έλαβαν tocilizumab. Τα ποσοστά αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά ($p=0,0024$).

Κατά την ολοκλήρωση του Μέρους I, οι ανταποκρίσεις ACR 30/50/70/90 για NIA ήταν 89,4%, 83,0%, 62,2%, και 26,1%, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της φάσης απόσυρσης (Μέρος II), το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 30, 50 και 70 για NIA στην εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Σε αυτήν τη στατιστική ανάλυση, οι ασθενείς που παρουσίασαν έξαρση (και έλαβαν αγωγή διάσωσης με tocilizumab) κατά τη διάρκεια του Μέρους II ή οι οποίοι αποσύρθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν ως μη-ανταποκριθέντες. Μία επιπρόσθετη ανάλυση των ανταποκρίσεων ACR για NIA, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40, ανεξαρτήτως της κατάστασης έξαρσης, έδειξε ότι μέχρι την εβδομάδα 40, 95,1% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει συνεχή αγωγή με tocilizumab, πέτυχαν ανταπόκριση ACR30 για NIA ή υψηλότερη.

Πίνακας 9. Ποσοστά ανταπόκρισης ACR για NIA που παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή (ποσοστό ασθενών)

Ποσοστό ανταπόκρισης	Tocilizumab N=82	Εικονικό φάρμακο N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0.01$, tocilizumab vs. εικονικού φαρμάκου

Ο αριθμός των ενεργών αρθρώσεων μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -14.3 έναντι -11.4, $p=0.0435$). Η συνολική εκτίμηση του ιατρού για την ενεργότητα της νόσου, όπως μετρήθηκε σε κλίμακα 0-100 mm, έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην ενεργότητα της νόσου για το tocilizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -45.2 mm έναντι -35.2 mm, $p=0.0031$).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για τον πόνο μετά από 40 εβδομάδες αγωγής με tocilizumab ήταν 32,4 mm σε κλίμακα 0-100 mm συγκριτικά με μείωση 22,3 mm για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (υψηλά στατιστικά σημαντική, $p=0.0076$).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR ήταν αριθμητικά χαμηλότερα για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία όπως φαίνεται στον Πίνακα 10 που ακολουθεί.

Πίνακας 10. Αριθμός και ποσοστό ασθενών με έξαρση ACR30 για NIA και ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR30/50/70/90 για NIA στην εβδομάδα 40, ανά προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα (Πληθυσμός ITT - Μέρος II μελέτης)

	Εικονικό φάρμακο		Σύνολο TCZ	
Χρήση βιολογικού παράγοντα	Ναι (N = 23)	Όχι (N = 58)	Ναι (N = 27)	Όχι (N = 55)
Έξαρση ACR30 για NIA	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Ανταπόκριση ACR30 για NIA	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Ανταπόκριση ACR50 για NIA	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Ανταπόκριση ACR70 για NIA	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Ανταπόκριση ACR90 για NIA	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

TCZ = tocilizumab

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε tocilizumab είχαν λιγότερες εξάρσεις ACR30 και υψηλότερες συνολικές ανταποκρίσεις ACR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από το ιστορικό χρήσης προηγούμενου βιολογικού παράγοντα.

CRS

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab για τη θεραπεία του CRS αξιολογήθηκε σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές των θεραπειών με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χημειοεισθητικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα) (tisagenlecleucel και axicabtagene ciloleucel) για αιματολογικές κακοήθειες. Οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg για ασθενείς <30 kg) με ή χωρίς πρόσθετα κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης για σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή CRS. Μόνο το πρώτο επεισόδιο CRS συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση. Ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας για την κοροϊκή tisagenlecleucel περιλάμβανε 28 άνδρες και 23 γυναίκες (συνολικά 51 ασθενείς) διάμεσης ηλικίας 17 ετών (εύρος 3-68 ετών). Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη του CRS έως την πρώτη δόση tocilizumab ήταν 3 ημέρες (εύρος, 0-18 ημέρες). Η αποκατάσταση του CRS ορίστηκε ως έλλειψη πυρετού και χωρίς αγγειοσυσπαστικά για τουλάχιστον 24 ώρες. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι αν το CRS αποκαθίσταντο εντός 14 ημερών από την πρώτη δόση tocilizumab, εάν χρειάζονταν όχι περισσότερες από 2 δόσεις και δεν χρησιμοποιούνταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από tocilizumab και κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία. Τριάντα εννέα ασθενείς (76,5%, 95% CI: 62,5% -87,2%) πέτυχαν ανταπόκριση. Σε μια ανεξάρτητη κοροϊκή 15 ασθενών (εύρος: 9-75 ετών) με CRS επαγόμενο από axilabtagene ciloleucel, το 53% ανταποκρίθηκε.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το tocilizumab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) που σχετίζεται με τα CAR T κύτταρα.

COVID-19

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το tocilizumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της COVID-19.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ασθενείς με PA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με PA και λάμβαναν έγχυση 4 ή 8 mg/kg tocilizumab διάρκειας μιας ώρας κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg tocilizumab χορηγούμενα υποδόρια είτε μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθοι παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD) υπολογίστηκαν για δόση tocilizumab 8 mg/kg που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC)= 38000 ± 13000 h μ g/mL, ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min})= $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/mL. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC και C_{max} ήταν μικροί, 1,32 και 1,09 αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την C_{min} (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη γραμμικής κίνησης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη χορήγηση για τη C_{max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} αντίστοιχα. Οι AUC του tocilizumab, οι C_{min} και C_{max} αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε βάρος σώματος ≥ 100 kg, η προβλέψιμη μέση ($\pm$ SD) σταθεροποιημένη κατάσταση AUC, οι C_{min} and C_{max} του tocilizumab ήταν 50000 ± 16800 μ g·h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL, και $226 \pm 50,3$ μ g/mL, αντίστοιχα, οι οποίες είναι υψηλότερες από τη μέση έκθεση για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκε παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για την tocilizumab εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε αύξηση συγκέντρωσης του tocilizumab, τέτοια που η κλινικής σημασίας αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή

με > 800 mg tocilizumab. Επομένως, δεν συνιστώνται οι δόσεις του tocilizumab να ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με COVID-19

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού μιας βάσης δεδομένων που αποτελείται από 380 ενήλικες ασθενείς με COVID-19 στη Μελέτη WA42380 (COVACTA) και τη Μελέτη CA42481 (MARIPOSA) που έλαβαν θεραπεία με μία εφάπαξ έγχυση tocilizumab 8 mg/kg ή δύο εγχύσεις διαχωρισμένες κατά τουλάχιστον 8 ώρες. Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενη μέση τιμή $\pm$ SD) υπολογίστηκαν για μία δόση tocilizumab 8 mg/kg: περιοχή κάτω από την καμπύλη για 28 ημέρες (AUC_{0-28}) = 18.312 (5.184) ώρα•μg/mL, συγκέντρωση την Ημέρα 28 (C_{day28}) = 0,934 (1,93) μg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = 154 (34,9) μg/mL. Οι AUC_{0-28} , C_{day28} και C_{max} , μετά από δύο δόσεις tocilizumab 8 mg/kg διαχωρισμένες κατά 8 ώρες, υπολογίστηκαν επίσης (προβλεπόμενη μέση τιμή $\pm$ SD): 42.240 (11.520) ώρα•μg/mL και 8,94 (8,5) μg/mL, και 296 (64,7) μg/mL αντίστοιχα.

Κατανομή

Στους ασθενείς με PA, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72 L και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35 L, με αποτέλεσμα έναν όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 7,07 L.

Σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,52 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 4,23 L, με αποτέλεσμα έναν όγκο κατανομής 8,75 L.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το tocilizumab υφίσταται διπλή αποβολή από την κυκλοφορία, μία που ακολουθεί γραμμική κάθαρση και μία που ακολουθεί μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε ασθενείς με PA, η γραμμική κάθαρση ήταν 9,5 mL/h. Σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19, η γραμμική κάθαρση ήταν 17,6 mL/h σε ασθενείς με τακτική κλίμακα κατηγορίας 3 κατά την έναρξη (OS 3, ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο), 22,5 mL/h σε ασθενείς με OS 4 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικό αερισμό), 29 mL/h σε ασθενείς με OS 5 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται μηχανικό αερισμό) και 35,4 mL/h σε ασθενείς με OS 6 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) ή μηχανικό αερισμό και πρόσθετη οργανική υποστήριξη). Η μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε χαμηλές συγκεντρώσεις του tocilizumab. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις tocilizumab, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Σε ασθενείς με PA, ο χρόνος $t_{1/2}$ του tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ο δραστηκός $t_{1/2}$ μειώθηκε, με μειούμενες συγκεντρώσεις στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Σε ασθενείς με COVID-19, οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού μετά από 35 ημέρες κατά μέσο όρο μετά από μία έγχυση ενδοφλέβιου tocilizumab 8 mg/kg.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση της δόσης μεγαλύτερη από αυτήν που αναλογεί στις AUC και C_{min}

σε δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η C_{max} αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και C_{min} ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg σε σύγκριση με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της tocilizumab. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <80 mL/min και ≥50 mL/min βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της tocilizumab.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με PA και COVID-19 έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της tocilizumab.

Τα αποτελέσματα της ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για ασθενείς με COVID-19 επιβεβαίωσαν ότι το σωματικό βάρος και η σοβαρότητα της νόσου είναι αμφοτέρως συμμεταβλητές που έχουν σημαντική επίδραση στη γραμμική κάθαρση του tocilizumab.

Ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων που αποτελείται από 140 ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 30 kg), 12 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος < 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Πίνακας 11. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ Παράμετρος tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	256 ± 60.8	274 ± 63.8
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	119 ± 36.0	123 ± 36.0
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1.42	1.37
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3.20	3.41
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	2.01	1.95

* τ = 2 εβδομάδες για ενδοφλέβιες δοσολογίες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 8η εβδομάδα για τα δοσολογικά σχήματα 12 mg / kg (σωματικό βάρος <30 kg) και 8 mg / kg Q2W (σωματικό βάρος ≥30 kg).

Σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1.87 L και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 2.14 L τα οποία οδηγούν σε όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 4.01 L. Η γραμμική κάθαρση η οποία είχε εκτιμηθεί ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης ήταν 5.7 mL/h.

Ο χρόνος ημιζωής του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) την εβδομάδα 12.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκαν από μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 10 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), ή 162 mg υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Πίνακας 12. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ Παράμετρος tocilizumab	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	<u>183 $\pm$ 42.3</u>	<u>168 $\pm$ 24.8</u>
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	<u>6.55 $\pm$ 7.93</u>	<u>1.47 $\pm$ 2.44</u>
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	<u>42.2 $\pm$ 13.4</u>	<u>31.6 $\pm$ 7.84</u>
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	<u>1.04</u>	<u>1.01</u>
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	<u>2.22</u>	<u>1.43</u>
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	<u>1.16</u>	<u>1.05</u>

* τ = 4 εβδομάδες για ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12^η εβδομάδα για τα 10 mg / kg (σωματικό βάρος <30 kg) και μέχρι την 16^η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg / kg (σωματικό βάρος ≥ 30 kg).

Ο χρόνος ημιζωής του tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος ≥ 30 kg ή 10 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες με tocilizumab σχετικά με την καρκινογένεση διότι τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης διαφόρων τύπων καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σημαντικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου λόγω της θεραπείας με tocilizumab. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6μηνη μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς που δεν εκφράζουν την IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με tocilizumab στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μια μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική απόδοση των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση tocilizumab σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Εν τούτοις, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών και των εμβρυϊκών θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (>100 φορές $\times$ ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα που λάμβανε την υψηλή δόση των 50 mg/kg/ημέρα σε σχέση με τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χαμηλές δόσεις. Παρότι η κυτταροκίνη IL-6

δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση αυτού του αποτελέσματος με tocilizumab.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς μύες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο (για ρύθμιση pH)
Διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο (για ρύθμιση pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Αραιωμένο προϊόν

Μετά την αραίωση, το έτοιμο διάλυμα για έγχυση διατηρείται φυσικά και χημικά σταθερό σε ενέσιμο διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου. Μπορεί να διατηρηθεί για 24 ώρες στους 30°C και για έως και 2 εβδομάδες σε ψυγείο στους 2°C -8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τα φιαλίδια σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το(α) φιαλίδιο(α) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται(ονται) από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το RoActemra διατίθεται σε φιαλίδιο (τύπου I γυάλινο) με πώμα (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει πυκνό διάλυμα 4 mL, 10 mL ή 20 mL. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων ή την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα και άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το προϊόν.

Ενήλικες με PA, ασθενείς με CRS (≥ 30 kg) και ασθενείς με COVID-19

Λάβετε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος (0,4 mL/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμειξείτε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική NIA, ασθενείς με πολυαρθρική NIA και ασθενείς με CRS ≥ 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμειξείτε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με συστηματική NIA και ασθενείς με CRS < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμειξείτε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος (**0,5 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμειξείτε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), το RoActemra είναι συμβατό με σάκους ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP).

Το RoActemra είναι μόνο για μια χρήση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab σε 0,9 mL.

Το tocilizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1).

Έκδοχο με γνωστές επιδράσεις

Κάθε σύριγγα 162 mg/0,9 mL περιέχει 0,18 mg (0,2 mg/mL) πολυσορβικό 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα με pH 5,5 - 6,5 και ωσμωγραμμομοριακότητα 200 – 372 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το RoActemra, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ή ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με μεθοτρεξάτη (MTX).

Το RoActemra έχειδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την ακτινογραφική μέτρηση, και ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργούς συστηματικής ΝΙΑ σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης. Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη) ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το RoActemra σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής ΝΙΑ (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX.

Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη (MTX) ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΓΚΑ σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης tocilizumab χορηγείται με PFS+NSD μιας χρήσης (προγεμισμένη σύριγγα και συσκευή με ασφάλεια βελόνας). Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών της υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και / ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Η πρώτη ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας. Ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο εάν ο γιατρός του κρίνει ότι είναι σκόπιμο και ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας συμφωνεί να υποβληθεί σε ιατρική παρακολούθηση, αν είναι απαραίτητο, και έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από τη ενδοφλέβια θεραπεία με tocilizumab σε υποδόρια χορήγηση, θα πρέπει να λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν RoActemra πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Ασθενούς. Η καταλληλότητα του ασθενούς ή του γονέα/κηδεμόνα για υποδόρια κατ' οίκον χρήση θα πρέπει να εκτιμάται και οι ασθενείς ή ο γονέας/κηδεμόνας θα πρέπει να πάρουν οδηγίες προκειμένου να ενημερώσουν έναν επαγγελματία υγείας πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης εάν εμφανίσουν συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση εάν εμφανίσουν συμπτώματα σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

ΡΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή των ασθενών από σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης tocilizumab σε σκεύασμα tocilizumab υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από ενδοφλέβιο σε υποδόριο σκεύασμα θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόριο δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών. Η μονοθεραπεία με tocilizumab δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. παράγραφο 4.4).

Βάσει της χρόνιας φύσης της ΓΚΑ, η θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων θα πρέπει να καθοδηγείται από την ενεργότητα της νόσου, τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και την επιλογή του ασθενούς.

Ασθενείς με PA και ΓΚΑ

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας εργαστηριακών ανωμαλιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Ενέργεια
> 1 έως 3 × Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποιήστε τη δόση των συγχωρηγούμενων DMARD (για τη PA) ή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (για τη ΓΚΑ), εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, μειώστε τη συχνότητα χορήγησης της δόσης του tocilizumab σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί. Επανάναρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
> 3 έως 5 × ULN	Διακόψτε τη δόση της θεραπείας μέχρι < 3 × ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN. Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 × ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
> 5 × ULN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με tocilizumab, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από $2 \times 10^9/L$

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Ενέργεια
ANC > 1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση του tocilizumab. Όταν ο ANC αυξηθεί σε $> 1 \times 10^9/L$, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
ANC < 0,5	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times \times$ $10^3/\mu\text{L}$)	Ενέργεια
50 έως 100	Διακόψτε τη δόση του tocilizumab. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
< 50	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

ΡΑ και ΓΚΑ

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του tocilizumab σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει τη δόση, την οποία παρέλειψε κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ο ασθενής παραλείψει μίαν υποδόρια ένεση tocilizumab, η οποία χορηγείται μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει αμέσως τη δόση, την οποία παρέλειψε, και να λάβει την επόμενη δόση κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μια αλλαγή στη δόση πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Το tocilizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη.

Ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους είναι μέσω υποδόριας ένεσης των 162 mg μία φορά την εβδομάδα σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή υποδόρια ένεση των 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg όταν λαμβάνουν το tocilizumab υποδορίως.

Ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA):

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg.

Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης μεθοτρεξάτης (MTX) και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης tocilizumab να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση tocilizumab εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3× Ανώτερο Φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή tocilizumab έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.
> 3 έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab μέχρι < 3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN
> 5 × ULN	Διακοπή tocilizumab. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0.5 έως 1	Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο ANC αυξηθεί $>1 \times 10^9/L$ επανέναρξη θεραπείας
ANC < 0.5	Διακοπή tocilizumab Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^3/\mu L$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί $>100 \times 10^3/\mu L$, επανέναρξη της θεραπείας
< 50	Διακοπή tocilizumab. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της συχνότητας των δόσεων του tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab σε παιδιά με παθήσεις εκτός της συστηματικής NIA ή πολυαρθρικής NIA δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα με το ενδοφλέβιο σκεύασμα υποδηλώνουν ότι παρατηρείται κλινική βελτίωση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετασθεί προσεκτικά σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός αυτού του χρονικού πλαισίου.

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ένας ασθενής με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα παραλείψει την υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του tocilizumab εντός 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει την παραλειπόμενη δόση στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει την υποδόρια ένεση tocilizumab που χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσα σε 7 ημέρες από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει αμέσως την παραλειπόμενη δόση και την επόμενη δόση να τη λάβει στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Εάν ένας ασθενής με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείψει μία υποδόρια ένεση του tocilizumab σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει τη δόση, την οποία παρέλειψε, αμέσως μόλις το θυμηθεί και να λάβει την επόμενη δόση κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση του tocilizumab σε διάστημα άνω των 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση ή δεν είναι σίγουρος για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσει την ένεση του, θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι είναι σκόπιμο. Το συνολικό περιεχόμενο (0,9 mL) της προγεμισμένης σύριγγας θα πρέπει να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση. Τα συνιστώμενα σημεία ένεσης (κοιλία, μηρός και άνω βραχίονας) θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται ποτέ πάνω σε ελιές, ουλές ή περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.

Η προγεμισμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του RoActemra σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το υποδόριο σκεύασμα RoActemra δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το υποδόριο σκεύασμα RoActemra δεν προορίζεται να χορηγηθεί σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

Ιχθυλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Όλες οι ενδείξεις

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Η αγωγή δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του tocilizumab θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να

ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ.) εκκολπωματίτιδα, διαβήτη και διάμεση πνευμονοπάθεια οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως το tocilizumab δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του tocilizumab στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και γονείς / κηδεμόνες ασθενών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, οδηγίες άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία υγείας κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία παραπέμπουν σε λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η ταχεία αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία.

Φυματίωση

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για λανθάνουσα φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με tocilizumab. Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (TB) πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι βαριά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς και οι γονείς/κηδεμόνες ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ πρέπει να καθοδηγούνται να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Σε κλινικές δοκιμές του tocilizumab, αποκλείστηκε η συμμετοχή των ασθενών, οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για την ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία και/ή οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρότερες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με το tocilizumab, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του tocilizumab πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη αγωγή και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η θεραπεία.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με tocilizumab, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το tocilizumab. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $> 1,5 \times \text{ULN}$ πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST $> 5 \times \text{ULN}$, δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, οι ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του tocilizumab, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST $> 3-5 \times \text{ULN}$, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας στους ασθενείς που έχουν ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με tocilizumab, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από $2 \times 10^9/\text{L}$. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3/\mu\text{L}$). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στις μειώσεις των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το tocilizumab μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ), τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη δεύτερη χορήγηση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Σε όλους τους ασθενείς, η εκτίμηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

Νευρολογικές διαταραχές

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη νέων κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το tocilizumab είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για την αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης κακοήθειας μετά από έκθεση στο tocilizumab. Οι μακροπρόθεσμες αξιολογήσεις ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με tocilizumab και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ή ηλικιωμένους ασθενείς, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό όσον αφορά τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του tocilizumab μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,18 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε σύριγγα 162 mg/0,9 mL που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ασθενείς με γνωστές αλλεργίες.

ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με tocilizumab δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων υποτροπών καθώς η αποτελεσματικότητα σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει καθιερωθεί. Τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με την ιατρική εκτίμηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ιατρικής πρακτικής.

Συστηματική ΝΙΑ

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Σε κλινικές δοκιμές, το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg tocilizumab με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση της MTX, των ΜΣΑΦ ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του tocilizumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στο tocilizumab.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι το tocilizumab.

Δοκιμές *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκάλεσε μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Το tocilizumab ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), τα επίπεδα της συμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση tocilizumab, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με tocilizumab, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, phenprocoumon, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση του tocilizumab στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του tocilizumab σε εγκύους γυναίκες. Μία μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το RoActemra δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το tocilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση του tocilizumab στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή της γαλουχίας ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με RoActemra, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με το tocilizumab στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το RoActemra έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, π.χ. ζάλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στο tocilizumab σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ενηλίκων (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από δοκιμές γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (n=149), πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (n=240) και συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (n=112). Το προφίλ ασφάλειας του tocilizumab σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένα επίπεδα ALT.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του tocilizumab στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση : πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), και μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab.

Κατηγορία Οργανικού-Συστήματος (SOC) κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) ^{1,2,3}	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκεριδαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, Ηπατίτιδα, Ίκτερος	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³	

Κατηγορία Οργανικού-Συστήματος (SOC) κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση στη θέση ένεσης	Περιφερικό οίδημα, Αντίδραση Υπερευαισθησίας			
Παρακλινικές Εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

*Περιλαμβάνει αυξήσεις, οι οποίες συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπε το παρακάτω κείμενο)

¹Βλ. Παράγραφο 4.3

²Βλ. Παράγραφο 4.4

³Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στο tocilizumab σε κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υποδόρια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια του υποδόριου tocilizumab στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) περιλαμβάνει τη μελέτη SC-I, μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Η μελέτη SC-I ήταν μία μελέτη μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των 162mg χορηγούμενων κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για το υποδορίως χορηγούμενο tocilizumab ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του ενδοφλέβιου tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε Πίνακα 1). Υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης παρατηρήθηκαν στα σκέλη της υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου στα σκέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου διάρκειας 6 μηνών, στη μελέτη SC-I, η συχνότητα των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις tocilizumab και τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου (ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης) ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, του κνησμού, του πόνου και του αιματώματος) ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Υποχώρησαν στην πλειοψηφία τους χωρίς θεραπεία και καμία δεν καθιστούσε απαραίτητη τη διακοπή της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη SC-I, συνολικά 625 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 162mg tocilizumab κάθε μία εβδομάδα εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του tocilizumab στην ελεγχόμενη περίοδο διάρκειας 6 μηνών. Πέντε ασθενείς (0,8%) ανέπτυξαν θετικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Από αυτούς, όλοι ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Ένας ασθενής εξετάστηκε θετικός για τον ισότυπο IgE (0,2%).

Στη μελέτη SC-II, συνολικά 434 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 162mg tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του tocilizumab στην ελεγχόμενη περίοδο διάρκειας 6 μηνών. Επτά ασθενείς (1,6%) ανέπτυξαν θετικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Από αυτούς, οι έξι (1,4%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Τέσσερις ασθενείς εξετάστηκαν θετικοί για τον ισότυπο IgE (0,9%).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε στο 2,9% των ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν την υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στις μειώσεις στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, 19% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dl), με το 9% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας του υποδόριου tocilizumab αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με συστηματική ΝΙΑ. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με PA (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες Ενέργειες παραπάνω).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab ήταν συγκρίσιμο με τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο tocilizumab.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ISRs)

Στην μελέτη υποδόριας χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2% (21/51) των ασθενών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με υποδόριο tocilizumab. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν ερύθημα, κνησμός, πόνος και οίδημα στο σημείο της ένεσης. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν συμβάντα Βαθμού 1 και όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρές και κανένας ασθενής δεν έχρηζε απόσυρσης της θεραπείας ή διακοπή της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη υποδόριας χρήσης (WA28118), 46 από τους 51 (90,2%) ασθενείς που εξετάστηκαν για αντισώματα κατά του tocilizumab κατά την έναρξη της μελέτης είχαν τουλάχιστον ένα αποτέλεσμα της ανάλυσης μετά την έναρξη της ανίχνευσης. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε θετικά αντισώματα έναντι του tocilizumab μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στην ανοιχτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), η μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9 / L$ παρατηρήθηκε στο 23,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3 / \mu L$ παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab. Αύξηση σε ALT ή AST σε $\geq 3 \times ULN$ εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab, αντίστοιχα.

Λιπιδικές παράμετροι

Στην ανοιχτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), το 23,4% και το 35,4% των ασθενών εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg} / dL$ και της συνολικής τιμής χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg} / dL$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης, αντίστοιχα.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Το προφίλ ασφάλειας της υποδόριας χορήγησης tocilizumab αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική NIA. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στο tocilizumab σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 184,4 ασθενο-έτη για ενδοφλέβια χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση tocilizumab. Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab με εξαίρεση τις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πολυαρθρική NIA εμφάνισαν αντιδράσεις στη θέση της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης tocilizumab με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Λοιμώξεις

Στη μελέτη της υποδόριας χορήγησης του tocilizumab, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA που έλαβαν υποδόρια θεραπεία ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πολυαρθρική NIA που έλαβαν ενδοφλέβια tocilizumab.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πολυαρθρική NIA εμφάνισε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης tocilizumab. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος $\geq 30 \text{ kg}$ σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν τοπικό ερύθημα, οίδημα, αιμάτωμα, πόνος και κνησμός. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρά συμβάντα Βαθμού 1 και καμία από τις αντιδράσεις αυτές δεν απαιτούσε την απόσυρση των ασθενών από τη θεραπεία ή τη διακοπή της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη υποδόριας χορήγησης, ποσοστό 5,8 % [3/52] ανέπτυξε θετικά εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του tocilizumab χωρίς να αναπτύξει σοβαρή ή κλινικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας. Από τους εν λόγω 3 ασθενείς, 1 αποσύρθηκε από τη μελέτη στη συνέχεια. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν tocilizumab με υποδόρια χορήγηση. Μια αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 9,6% και 3,8% των ασθενών που έλαβαν tocilizumab με υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab με υποδόρια χορήγηση δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Λιπιδικές παράμετροι

Στη μελέτη υποδόριας χορήγησης, ποσοστό 14,3% και 12,8% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση μετά την έναρξη της μελέτης στην τιμή της χοληστερόλης LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$ και στην τιμή ολικής χοληστερόλης $\geq 200 \text{ mg/dL}$ σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη θεραπεία της μελέτης, αντίστοιχα.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η ασφάλεια του υποδόριου tocilizumab έχει μελετηθεί σε μία μελέτη Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στο tocilizumab ήταν 138,5 έτη ασθενών κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της μελέτης. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab (βλέπε Πίνακα 1).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα του εβδομαδιαίου tocilizumab (200,2/9,7 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) έναντι των ομάδων που έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 26 εβδομάδες (156,0/4,2 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 52 εβδομάδες (210,2/12,5 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών).

Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου tocilizumab, συνολικά 6% (6/100) των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητη αντίδραση που σημειώθηκε στη θέση της υποδόριας ένεσης. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή αντίδραση στη θέση της ένεσης ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή που να έρχοζε διακοπής της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου tocilizumab, ένας ασθενής (1,1%, 1/95) ανέπτυξε θετικά εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του tocilizumab, αν και όχι του ισοτύπου IgE. Αυτός ο ασθενής δεν ανέπτυξε αντίδραση υπερευαισθησίας ή αντίδραση στη θέση της ένεσης.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου tocilizumab. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

Αιμοπετάλια

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $<100 \times 10^3 / \mu L$ χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3 / \mu L$ σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδες και καμία αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην AST $> 3 ULN$ σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

Αιπαιδιμικές παράμετροι

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, 34% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδοφλέβια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια του tocilizumab έχει μελετηθεί σε 5 διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες φάσης III και στις περιόδους επέκτασης τους.

Ο συνολικός πληθυσμός ελέγχου περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς από τις διπλά τυφλές φάσεις κάθε βασικής μελέτης από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα ή μέχρι τα δύο χρόνια. Η περίοδος ελέγχου σε 4 από τις δοκιμές ήταν 6 μήνες και σε 1 μελέτη ήταν έως 2 έτη. Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές 774 ασθενείς έλαβαν tocilizumab 4 mg / kg σε συνδυασμό με MTX, 1870 ασθενείς έλαβαν tocilizumab 8 mg / kg σε συνδυασμό με MTX / άλλα DMARDs και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία tocilizumab 8 mg / kg.

Ο συνολικός πληθυσμός έκθεσης περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση tocilizumab, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των δοκιμών. Από τους 4.009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3.577 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3.296 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος, 2.806 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη και 1.222 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 3 έτη.

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με tocilizumab ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης.

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης συγκριτικά με τα 3,9 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα του tocilizumab και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της MTX.

Στο σύνολο του πληθυσμού έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 4,7 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Στις αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση, συμπεριλαμβάνονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σηψαιμία και βακτηριακή αρθρίτιδα. Έχουν αναφερθεί επίσης περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά από την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με tocilizumab. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με θεραπεία αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, τα συρίγγια και το απόστημα.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάντα, τα οποία εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 6 από τους 3778 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg, συγκριτικά με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το tocilizumab αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 13 από τους 3778 ασθενείς (0,3 %) στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών κλινικών δοκιμών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4). Θανατηφόρος αναφυλαξία έχει αναφερθεί μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εξετάστηκαν συνολικά 2.876 ασθενείς για αντισώματα κατά του tocilizumab. Από τους 46 ασθενείς (1,6%) που ανέπτυξαν αντισώματα κατά του tocilizumab, οι 6 παρουσίασαν μία σχετιζόμενη ιατρικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε 5 απ' αυτούς σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Τριάντα ασθενείς (1,1%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν $ANC < 1 \times 10^9/L$ παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από $0,5 \times 10^9/L$ αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό των ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με αυτά που είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Αιμοπετάλια

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3/\mu L$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Έχουν σημειωθεί πολύ σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT / AST >3 × ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυννητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με tocilizumab είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/AST >5 × ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με tocilizumab και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με tocilizumab συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με tocilizumab. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συνελέγη ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 × ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 × ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε tocilizumab σε κλινικές δοκιμές εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $\geq 6,2$ mmol/L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως $\geq 4,1$ mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και με τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Δερματικές αντιδράσεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με tocilizumab είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικό ακούσιας υπερδοσολογίας, στο οποίο ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg, χορηγηθείσα ενδοφλεβίως. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Μηχανισμός δράσης

Το Tocilizumab δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι το tocilizumab αναστέλλει τη διαμεσολαβούμενη από τα sIL-6R και mIL-6R σηματοδότηση. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει εμπλακεί στην παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές με το tocilizumab, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η θεραπεία με tocilizumab σχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης.

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε το tocilizumab στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών εμφανίστηκαν ήδη από την εβδομάδα 2, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στη κλινική μελέτη WA28119 της ΓΚΑ, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ταχείες μειώσεις της CRP και του ESR μαζί με μικρές αυξήσεις στη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Σε υγιή άτομα που έλαβαν tocilizumab σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg ενδοφλεβίως και 81 έως 162 mg υποδορίως, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 2 έως 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Οι ασθενείς επιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

PA (Υποδόρια χρήση)

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του υποδόρια χορηγηθέντος tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές δοκιμές. Για τη μελέτη I (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 4 ευαίσθητες και 4 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARD ως βασική θεραπεία. Για τη μελέτη II (SC-II), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Η αλλαγή από την ενδοφλέβια χορήγηση 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στην υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε εβδομάδα θα μεταβάλλει την έκθεση στον ασθενή. Η έκταση ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (αυξάνεται στους ασθενείς μικρού σωματικού βάρους και μειώνεται στους ασθενείς μεγάλου σωματικού βάρους) αλλά η κλινική έκβαση συνάδει με αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Στη μελέτη SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg tocilizumab κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη tocilizumab 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα της μελέτης SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη SC-I (% ασθενών) στην εβδομάδα 24

	SC-I ^a	
	162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD N=558	8 mg/kg ΕΦ TCZ + DMARD N=537
ACR20 εβδομάδα 24	69,4%	73,4%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 εβδομάδα 24	47,0%	48,6%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 εβδομάδα 24	24,0%	27,9%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου

TCZ = tocilizumab

ΕΦ = ενδοφλέβια

ΥΔ = υποδόρια

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη μελέτη SC-I είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) κατά την αρχική εκτίμηση 6,6 και 6,7 στα σκέλη της υποδόριας και της ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 3,5 στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση (μέση βελτίωση) σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας, και συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών είχε επιτύχει κλινική ύφεση κατά DAS28 (DAS28 < 2,6) στα σκέλη υποδόριας (38,4%) και ενδοφλέβιας (36,9%) χορήγησης.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Η ακτινογραφική ανταπόκριση του υποδόρια χορηγηθέντος tocilizumab εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) (SC-II). Η μελέτη SC-II αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη μελέτη SC-II, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με μη βιολογικό(ά) DMARD.

Στη μελέτη SC-II, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στη τροποποιημένη κατά van der Heijde μέση συνολική βαθμολογία Sharp (mTSS). Στην εβδομάδα 24, εμφανίστηκε αναστολή της δομικής βλάβης με σημαντικά λιγότερη ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια tocilizumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, p=0,0149 (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο tocilizumab.

Στη μελέτη SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9%, ACR50 39,8% και ACR70 19,7% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα έναντι ACR20 31,5%, ACR50 12,3% και ACR70 5,0% για το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία DAS28 κατά την αρχική εκτίμηση 6,7 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,6 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση κατά 3,1 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και

κατά 1,7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ βαθμολογία < 2,6 στην κλίμακα DAS28, παρατηρήθηκε 32,0% για το σκέλος υποδόριας χορήγησης και 4,0% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Στη μελέτη SC-I, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 ήταν 0,6 σε αμφότερα τα σκέλη υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την έναρξη της μελέτης $\geq 0,3$ μονάδες) ήταν επίσης συγκρίσιμο για τα σκέλη της υποδόριας (65,2%) έναντι της ενδοφλέβιας (67,4%) χορήγησης, με σταθμισμένη διαφορά στα ποσοστά - 2,3% (95% ΔΕ - 8,1, 3,4). Όσον αφορά το ερωτηματολόγιο SF-36, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24 στη βαθμολογία της διανοητικής συνιστώσας ήταν 6,22 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,54 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης, ενώ για τη σωματική συνιστώσα η βαθμολογία ήταν επίσης παρόμοια με 9,49 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 9,65 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Στη μελέτη SC-II, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,4) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,3). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την αρχική εκτίμηση $\geq 0,3$ μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας θεραπείας κάθε δεύτερη εβδομάδα (58%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (46,8%). Η βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο SF-36 (μέση μεταβολή στις βαθμολογίες της διανοητικής και σωματικής συνιστώσας) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Συστηματική ΝΙΑ (υποδόρια χρήση)

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοιχτής επισήμανσης πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του tocilizumab που πέτυχε συγκρίσιμο προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σχέση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, έλαβαν δοσολογία σύμφωνα με το σωματικό βάρος, ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg (n = 26) έλαβαν δόση 162 mg tocilizumab κάθε εβδομάδα (QW) και ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg (n = 25) έλαβαν δόση 162 mg tocilizumab κάθε 10 ημέρες (Q10D, n = 8) ή κάθε 2 εβδομάδες (Q2W, n = 17) για 52 εβδομάδες. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, το 26 (51%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στη θεραπεία και 25 (49%) λάμβαναν tocilizumab ενδοφλεβίως και άλλαξαν σε υποδόριο tocilizumab κατά την έναρξη.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας έδειξαν ότι το υποδόριο tocilizumab βελτίωσε όλες τις παραμέτρους διερευνητικής αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS) -71, στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab για πρώτη φορά και διατήρησε όλες τις παραμέτρους διερευνητικής αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

Πολυαρθρική ΝΙΑ (υποδόρια χρήση)

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια, διάρκειας 52 εβδομάδων που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, ηλικίας 1 έως 17 ετών για τον καθορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του tocilizumab, πέτυχε συγκρίσιμα προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι έλαβαν tocilizumab σε δόση ανάλογη του σωματικού τους βάρους. Οι ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg (n = 25) έλαβαν δόση 162 mg tocilizumab κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) και οι ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg (n = 27) έλαβαν δόση 162 mg tocilizumab κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) για 52 εβδομάδες. Από τους εν λόγω 52 ασθενείς, 37 (71%) έλαβαν θεραπεία για πρώτη φορά και 15 (29%) λάμβαναν ενδοφλέβιο tocilizumab και άλλαξαν σε υποδόρια χορήγηση tocilizumab κατά την έναρξη.

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης tocilizumab των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg αντίστοιχα παρέχουν φαρμακοκινητική έκθεση και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις για την υποστήριξη αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, παρόμοιων με εκείνα που επιτεύχθηκαν μέσω των εγκεκριμένων σχημάτων του ενδοφλέβιου tocilizumab για ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ.

Σύμφωνα με τα διερευνητικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας, το υποδόριο tocilizumab βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για πρώτη φορά και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

ΓΚΑ (υποδόρια χρήση)

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μελέτη WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tocilizumab σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Διακόσιοι πενήντα ένας (251) ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εντάχθηκαν και συμπεριελήφθησαν σε ένα από τα τέσσερα σκέλη θεραπείας. Η μελέτη αποτελούνταν από τυφλοποιημένη περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων (Μέρος 1), η οποία ακολουθήθηκε από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 104 εβδομάδων (Μέρος 2). Ο σκοπός του Μέρους 2 ήταν να περιγραφεί η μακροχρόνια ασφάλεια και η διατήρηση της αποτελεσματικότητας μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία με tocilizumab πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις tocilizumab (162 mg κάθε εβδομάδα και 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) με δύο διαφορετικές ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιημένες σε αναλογία 2:1:1:1.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία υποβάθρου με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη). Αμφότερες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab και μία από τις ομάδες που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησαν ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 26 εβδομάδων, ενώ η δεύτερη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησε ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 52 εβδομάδων, το οποίο είχε σχεδιαστεί ώστε να συνάδει περισσότερο με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διαλογή και πριν την έναρξη του tocilizumab (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλέπε Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της διαλογής στη Μελέτη WA28119

	Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Διάρκεια (ημέρες)				
Μέσος (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Διάμεσος	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

ΥΔ = υποδόρια

Ικανοποιήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο εκτιμήθηκε βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση χωρίς λήψη στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το tocilizumab συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Ικανοποιήθηκε, επίσης, το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο βασίστηκε επίσης στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, όπου συγκρίθηκε το tocilizumab συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ανώτερη επίδραση της θεραπείας υπέρ του tocilizumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το tocilizumab συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab συγκριτικά με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και για την ομάδα του υποδόριου tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (όταν συγκρίνεται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,01). Η εβδομαδιαία υποδόρια δόση του tocilizumab έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη με υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 4).

Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες του tocilizumab συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποίκιλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν 3.129,75 mg και 3.847 mg, αντίστοιχα. Αμφότερες ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε

σχέση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες και 52 εβδομάδες, 4.023,5 mg και 5.389,5 mg αντίστοιχα.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη WA28119

	Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Κύριο καταληκτικό σημείο				
****Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26)				
Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	42%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)
Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52)				
Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	38,35%* (17,89, 58,81)	35,41%** (10,41,60,41)
Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,48
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,42
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	(0,14, 1,28)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21,2,10)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νεας έναρξης: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,20*** (0,05, 0,76)	0,35 (0,09, 1,42)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νεας έναρξης: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	
Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)			0,44 (0,14, 1,32)	
διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26 ²)	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,0*
διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Διερευνητικό καταληκτικό σημείο				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, Εβδομάδα 52 [§]				
Μέσος όρος (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (όριο σημαντικότητας για κύριους και κύριους δευτερεύοντες ελέγχους ανωτερότητας)

***Περιγραφική τιμή p <0,005

**** Υποτροπή: επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ΓΚΑ και / ή ESR ≥ 30 mm / h - Αύξηση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης

Υφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

Παρατεταμένη ύφεση: ύφεση από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς πρέπει να τηρούν την προκαθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου σταδιακή μείωση της δόσης πρεδνιζόνης

¹ ανάλυση του χρόνου (σε ημέρες) ανάμεσα στη κλινική ύφεση και την πρώτη υποτροπή της νόσου

² οι τιμές p καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

[§] δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

ΥΔ = υποδόρια

Αποτελέσματα ποιότητας ζωής

Στη μελέτη WA28119, τα αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο SF-36 διακρίνονταν στη συνοπτική βαθμολογία της σωματικής συνιστώσας και στη συνοπτική βαθμολογία της νοητικής συνιστώσας (PCS και MCS, αντίστοιχα). Η μέση μεταβολή στη PCS από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 52 ήταν υψηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [4,10, 2,76, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες: -0,28, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες: -1,49], αν και μόνο η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα του tocilizumab κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (5,59, 99% ΔΕ: 8,6, 10,32) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,0024$). Για τη MCS, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 σε αμφότερες τις ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [2,84] (αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [$p=0,0252$ για κάθε εβδομάδα, $p=0,1468$ για κάθε δεύτερη εβδομάδα]) και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [6,67].

Η γενική εκτίμηση του ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) 0-100 mm. Η μέση μεταβολή στη γενική VAS του ασθενούς από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν χαμηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [-19,0, -25,3, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες -3,4, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -7,2], αν και μόνο η ομάδα του tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης $p=0,0059$, και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης, $p=0,0081$].

Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου FACIT-Fatigue για τη μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν για όλες τις ομάδες. Οι μέσες [SD] μεταβολές στη βαθμολογία είχαν ως εξής: tocilizumab κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 1,81 [8,836], εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,26 [10,702], και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -1,63 [6,753].

Η μεταβολή στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου EQ5D από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν για το tocilizumab κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για το tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,05 [0,215], για το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,07 [0,293], και για το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -0,02 [0,159].

Οι μεγαλύτερες βαθμολογίες σηματοδοτούν βελτίωση σε αμφότερα τα ερωτηματολόγια FACIT-Fatigue και EQ5D.

Ενδοφλέβια χρήση

Ασθενείς με PA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις Δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), η οποία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Στη Μελέτη I, το tocilizumab χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Δοκιμές II, III και V, το tocilizumab χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη IV, το tocilizumab χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARD έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των πέντε μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στην εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία με MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και οι οποίοι δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειοψηφία (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX.- Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg tocilizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (τιτλοποίηση της δόσης από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη II, μία διετή μελέτη με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg tocilizumab ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες ως τυφλοποιημένη θεραπεία για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα). Μετά από την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tocilizumab 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης tocilizumab 8 mg/kg κατά το έτος 2. Το κύριο καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα συγκύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARD. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις δοκιμές, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg tocilizumab εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Στη Μελέτη I, καταδείχθηκε η ανωτερότητα του tocilizumab 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη της εμφάνισης της ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το μέγεθος της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 έτη παρατηρήθηκαν στις ανοικτής επισήμανσης δοκιμές επέκτασης I-V

Σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tocilizumab 8 mg/kg, σημαντικές βελτιώσεις σημειώθηκαν σε όλες τις ατομικές συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού, βαθμολογία στον δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο συν MTX ή άλλα DMARD σε άλλες μελέτες.

Οι ασθενείς στις δοκιμές I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1,3-2,1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινική ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη II, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε tocilizumab 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,03$). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε tocilizumab 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,0001$).

Πίνακας 5. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARD (% ασθενών)

	Μελέτη I AMBITION		Μελέτη II LITHE		Μελέτη III OPTION		Μελέτη IV TOWARD		Μελέτη V RADIATE	
εβδομάδα	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 - Μεθοτρεξάτη
PBO - Εικονικό φάρμακο
DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο
** - $p < 0,01$, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD
*** - $p < 0,0001$, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD

Σημαντική κλινική ανταπόκριση

Μετά από 2 έτη θεραπείας με tocilizumab συν MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη Μελέτη II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολογία κατά Sharp και στις επιμέρους παραμέτρους αυτής, δηλ. τη βαθμολογία των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων καταδείχθηκε με σημαντικά μειωμένη ακτινογραφική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).

Στην ανοικτής επισήμανσης επέκταση της Μελέτης II, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με tocilizumab και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο έτος της θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 104 στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε tocilizumab 8 mg/kg συν MTX ($p < 0,0001$) συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συν MTX.

Πίνακας 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Μελέτη II

	PBO + MTX (+ TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολογία διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολογία στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος	0,42	0,12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Tocilizumab

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από 1 έτος θεραπείας με tocilizumab συν MTX, το 85% των ασθενών ($n=348$) δεν εμφάνισε εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από τη μηδενική μεταβολή ή μικρότερη στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο συν MTX ($n=290$) ($p < 0,001$). Αυτό παράμεινε σταθερό μετά από 2 έτη θεραπείας (83%, $n=353$). Το ενενήντα τρία επί τοις εκατό (93%, $n=271$) των ασθενών δεν εμφάνισε εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν tocilizumab ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας του δείκτη αναπηρίας - HAQ-DI), ερωτηματολόγιο Short Form-36 και ερωτηματολόγιο λειτουργικής εκτίμησης της θεραπείας χρόνιας νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου HAQ-DI σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με DMARD. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της Μελέτης II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για έως και 2 έτη. Κατά την εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg συν MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν MTX. Η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε στην εβδομάδα 104 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg συν MTX (-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με το tocilizumab συγκριτικά με τα DMARD ($p < 0,0001$) στην εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν έως την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών έως την εβδομάδα 24.

Tocilizumab έναντι adalimumab σε συνθήκες μονοθεραπείας

Η μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με tocilizumab με τη μονοθεραπεία με adalimumab, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση tocilizumab (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος του adalimumab έλαβαν μία υποδόρια ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ του tocilizumab έναντι του adalimumab ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της μεταβολής στην κλίμακα DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (ΕΦ) N = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (ΥΔ) N = 163	Τιμή p ^(a)
Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος)	-1,8	-3,3	
Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0.0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 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
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία..

^b Για τα ελλιπή δεδομένα χρησιμοποιήθηκε ο υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων. Έλεγχος πολλαπλότητας βάσει της διαδικασίας Bonferroni-Holm

ΕΦ = ενδοφλέβια

ΥΔ = υποδόρια

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο tocilizumab και το adalimumab. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (tocilizumab 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του tocilizumab (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό μελέτη θεραπείες προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στα επίπεδα των ALT, AST και στα λιπίδια). Ωστόσο, το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το tocilizumab σε σύγκριση με το adalimumab. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και δύο (1,2%)

ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2^{ου} ή υψηλότερου βαθμού κατά CTC. Η μέση αύξηση στην LDL από την αρχική εκτίμηση ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του adalimumab. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε Πίνακα 1).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις του tocilizumab στον ορό, η ημιζωή του tocilizumab εξαρτάται επίσης από τη συγκέντρωση και ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο συγκέντρωσης ορού. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής δεν υποδεικνύουν σχέση ανάμεσα στη φαινόμενη κάθαρση και την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.

PA

Ενδοφλέβια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg tocilizumab κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg tocilizumab χορηγούμενα υποδορίως είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg tocilizumab, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h•μg/mL, κατώτατη συγκέντρωση (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μg/mL, και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και C_{max} ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την C_{min} (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη-γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από την πρώτη χορήγηση για τη C_{max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} αντίστοιχα. Οι AUC, C_{min} και C_{max} του tocilizumab βαυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥ 100 kg, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) AUC, C_{min} και C_{max} του tocilizumab σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μg•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μg/mL, και $226 \pm 50,3$ μg/mL, αντίστοιχα, τιμές, οι οποίες ήταν υψηλότερες από τις μέσες τιμές έκθεσης για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή για όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για το tocilizumab εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg tocilizumab. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι 7,07 L.

Αποβολή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, το tocilizumab απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση του tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση εκτιμήθηκε ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης και ήταν 9,5 mL/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη-γραμμική κάθαρση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις του tocilizumab. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις tocilizumab, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ο χρόνος $t_{1/2}$ του tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική $t_{1/2}$ μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση στις AUC και C_{min} μεγαλύτερη από αυτή που αναλογεί στη δόση για τις δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η C_{max} αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και C_{min} ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg συγκριτικά με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Υποδότη χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) $AUC_{1\text{εβδομάδας}}$, C_{min} και C_{max} σταθερής κατάστασης του tocilizumab ήταν $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ και $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, C_{min} , και C_{max} ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC, C_{min} , και C_{max} .

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) $AUC_{2\text{εβδομάδες}}$, C_{min} και C_{max} σταθερής κατάστασης του tocilizumab ήταν $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ και $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, C_{min} , και C_{max} ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} , και μετά από 10 εβδομάδες για τη C_{max} .

Απορρόφηση

Μετά από την υποδότη δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), η t_{max} που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων tocilizumab στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

Για την υποδότη χορήγηση, ο αποτελεσματικός $t_{1/2}$ είναι έως και 13 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) σε σταθερή κατάσταση.

Ασθενείς με συστηματική NIA

Υποδότη χρήση

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 12 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα κάτω των 2 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 10 kg.

Οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg κατά τη λήψη του tocilizumab υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ Παράμετροι tocilizumab	162 mg QW $\geq$ 30 kg	162 mg Q2W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	99.8 $\pm$ 46.2	134 $\pm$ 58.6
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	79.2 $\pm$ 35.6	65.9 $\pm$ 31.3
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	91.3 $\pm$ 40.4	101 $\pm$ 43.2
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	3.66	1.88
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	4.39	3.21
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	4.28	2.27

* τ = 1 εβδομάδα ή 2 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα

Μετά την υποδόρια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα 162 mg QW και Q2W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο χρόνος ημίσειας ζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το υποδόριο σκεύασμα σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 95%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,87 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,14 L με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,01 L.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής κάθαρσης και της μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 5,7 mL / h σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα είναι έως και 14 ημέρες για τα σχήματα 162 mg QW και Q2W κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος δοσολόγησης σε σταθερή κατάσταση.

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους $\geq$ 30 kg), 10 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους $\geq$ 30 kg) ή 162 mg υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg).

Πίνακας 9. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

	Υποδόρια χορήγηση	
ΦΚ Παράμετρος tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W κάτω των 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	29.4 $\pm$ 13.5	75.5 $\pm$ 24.1
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	11.8 $\pm$ 7.08	18.4 $\pm$ 12.9
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	21.7 $\pm$ 10.4	45.5 $\pm$ 19.8
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1.72	1.32
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3.58	2.08
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	2.04	1.46

* τ = 2 εβδομάδες ή 3 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το 90% της σταθερής κατάστασης φθάνει μέχρι την 12^η εβδομάδα για τα 10 mg / kg (σωματικό βάρος <30 kg) και την 16^η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg / kg (σωματικό βάρος ≥ 30 kg). Μετά την υποδόρια έγχυση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12^η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα των 162 mg υποδορίως Q2W και Q3W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χρήση σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο χρόνος ημιζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το υποδόριο σκεύασμα σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν 96%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,97 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,03 L, με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,0 L.

Απομάκρυνση

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα έδειξε επίδραση σχετιζόμενη με το σωματικό μέγεθος στη γραμμική κάθαρση, έτσι ώστε να ληφθεί υπόψη η δοσολογία που βασίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 9).

Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ του tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg υποδορίως Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς ≥ 30 kg (162 mg υποδορίως Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το tocilizumab υφίσταται διφασική απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Η συνολική κάθαρση του tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής και μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 6,25 mL / h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη γραμμική κάθαρση παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις tocilizumab. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις tocilizumab, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως με τη γραμμική κάθαρση.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες (ΦΚ) του tocilizumab σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης δεδομένων 149 ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, οι οποίοι έλαβαν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα ή 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε είχε την ίδια

δομή με το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού που είχε αναπτυχθεί παλαιότερα βάσει δεδομένων από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ

	Υποδόριο	
Tocilizumab ΦΚ παράμετροι	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
C _{μέγιστη} (μg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C _{ελάχιστη} (μg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C _{μέση} (μg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Συσσώρευση C _{μέγιστη}	2,18	8,88
Συσσώρευση C _{ελάχιστη}	5,61	9,59
Συσσώρευση C _{μέση} ή AUC _τ *	2,81	10,91

*τ = 2 εβδομάδες ή 1 εβδομάδα για τα δύο υποδόρια σχήματα

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση του tocilizumab κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση του tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC_τ) επετεύχθη κατά την εβδομάδα 14 στην ομάδα της δόσης κάθε δεύτερη εβδομάδα και κατά την εβδομάδα 17 στην ομάδα της δόσης κάθε εβδομάδα.

Βάσει του τρέχοντος χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής, σημειώνονται υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά 50% του tocilizumab σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι φαρμακοκινητικές διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους και επομένως η κλινική σημασία τους είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος. Για το δοσολογικό σχήμα 162 mg κάθε εβδομάδα, η C_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 51% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 60 και 100 kg. Για το σχήμα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η C_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς βάρους μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg (n = 7).

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η t_{1/2} απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T_{max} ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση του tocilizumab και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση του tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,09 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,37 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση να είναι 7,46 L.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση του tocilizumab ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 6,7 mL/h σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, σε σταθερή κατάσταση, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ του tocilizumab κυμαινόταν μεταξύ 18,3 και 18,9 ημερών για το εβδομαδιαίο σχήμα των 162 mg, και μεταξύ 4,2 και 7,9 ημερών για το σχήμα των 162 mg ανά δύο εβδομάδες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό, όταν η ολική κάθαρση του tocilizumab καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του tocilizumab. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών στη μελέτη της ΓΚΑ είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική εκτίμηση (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30-59 mL/min). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην έκθεση στο tocilizumab σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Αποτελέσματα ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ επιβεβαίωσαν ότι το μέγεθος σώματος είναι η μόνη μεταβλητή που έχει αξιοσημείωτη επίδραση στη ΦΚ του tocilizumab συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης και της απορρόφησης έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλ. Πίνακες 8 και 9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης καθώς τα IgG1 μονωκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης σε διάφορες μορφές καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σχετικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6-μηνης διάρκειας μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με έλλειψη IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με tocilizumab στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του tocilizumab σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές × ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με το tocilizumab.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς επίμυες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab στους πιθήκους cynomolgus δεν υποδεικνύει διαφορά ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια οδό χορήγησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη (για ρύθμιση pH)
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική (για ρύθμιση pH)
L-αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική
L-μεθιονίνη
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επί απουσίας μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείστε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα 0,9 mL σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ενσωματωμένη βελόνα. Η σύριγγα κλείνει με σφικτό περίβλημα βελόνας (ελαστομερής σφραγίδα με κάλυμμα πολυπροπυλενίου) και πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βουτυλίου με επένδυση φθοριοητίνης).

Μεγέθη συσκευασίας 4 προγεμισμένων συριγγών και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το RoActemra παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης, η οποία προσαρμόζεται σε συσκευή ασφαλείας βελόνας. Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (18°C έως 28°C) περιμένοντας 25 έως 30 λεπτά πριν από την ένεση. Η σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 5 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φαρμακευτικό προϊόν και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δεν χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φαρμακευτικό προϊόν είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του RoActemra σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη πένα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 162 mg Roactemra (tocilizumab) σε 0,9 mL.

Το Roactemra είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε προγεμισμένη πένα 162 mg/0,9 mL περιέχει 0,18 mg (0,2 mg/mL) πολυσорβικό 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε προγεμισμένη πένα (ACTPen).

Άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα με pH 5,5 – 6,5 και ωσμωγραμμομοριακότητα 200 – 372 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το RoActemra, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ή ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

Το RoActemra έχειδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την ακτινογραφική μέτρηση, και ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με MTX.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργούς συστηματικής ΝΙΑ σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το RoActemra σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ, ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX (βλ. παράγραφο 4.2).

Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθορεξάτη MTX ή όταν η συνεχής θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΓΚΑ σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης tocilizumab χορηγείται με μία προγεμισμένη πένα μίας χρήσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ και / ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών, καθώς υπάρχει πιθανός κίνδυνος ενδομυϊκής ένεσης λόγω της λεπτότερης στοιβάδας υποδόριου ιστού.

Η πρώτη ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας. Ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο εάν ο γιατρός του κρίνει ότι είναι σκόπιμο και ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας συμφωνεί να υποβληθεί σε ιατρική παρακολούθηση, αν είναι απαραίτητο, και έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από την ενδοφλέβια θεραπεία με tocilizumab σε υποδόρια χορήγηση, θα πρέπει να λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν RoActemra πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Ασθενούς.

Η καταλληλότητα του ασθενούς ή του γονέα/κηδεμόνα για υποδόρια κατ' οίκον χρήση θα πρέπει να εκτιμάται και οι ασθενείς ή οι γονείς/κηδεμόνες τους θα πρέπει να πάρουν οδηγίες προκειμένου να ενημερώσουν έναν επαγγελματία υγείας εάν εμφανίσουν συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης, πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση εάν εμφανίσουν συμπτώματα σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Ασθενείς με ΡΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή των ασθενών από σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης tocilizumab σε σκεύασμα tocilizumab υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από ενδοφλέβιο σε υποδόριο σκεύασμα θα πρέπει να λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών.

Η μονοθεραπεία με tocilizumab δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. 4.4).

Βάσει της χρόνιας φύσης της ΓΚΑ, η θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων θα πρέπει να καθοδηγείται από την ενεργότητα της νόσου, τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και την επιλογή του ασθενούς.

Ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας εργαστηριακών ανωμαλιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Ενέργεια
> 1 έως 3 × Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποιήστε τη δόση των συγχωρηγούμενων DMARD (για τη ΡΑ) ή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (για τη ΓΚΑ), εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, μειώστε τη συχνότητα χορήγησης της δόσης του tocilizumab σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί. Επανάναρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
> 3 έως 5 × ULN	Διακόψτε τη δόση της θεραπείας μέχρι < 3 × ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN. Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 × ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
> 5 × ULN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με tocilizumab, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/L$.

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Ενέργεια
ANC > 1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση του tocilizumab. Όταν ο ANC αυξηθεί σε $> 1 \times 10^9/L$, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
ANC < 0,5	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times$ $10^3/\mu\text{L}$)	Ενέργεια
50 έως 100	Διακόψτε τη δόση του tocilizumab. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
< 50	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

Ασθενείς με PA και ΓΚΑ

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του tocilizumab σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει τη δόση, την οποία παρέλειψε κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση tocilizumab, η οποία χορηγείται μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει αμέσως τη δόση, την οποία παρέλειψε, και να λάβει την επόμενη δόση κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μια αλλαγή στη δόση θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Το tocilizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη.

Ασθενείς με συστηματική NIA

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών είναι μέσω υποδόριας ένεσης των 162 mg μία φορά την εβδομάδα σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή υποδόριας ένεσης των 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg όταν λαμβάνουν το tocilizumab υποδορίως.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA:

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών.

Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της συγχωρηγούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης tocilizumab να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση tocilizumab εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 × Ανώτερο Φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή tocilizumab έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)/ η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.
> 3 × ULN έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab μέχρι < 3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN
> 5 × ULN	Διακοπή tocilizumab. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0.5 έως 1	Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο ANC αυξηθεί $>1 \times 10^9/L$ επανέναρξη θεραπείας
ANC < 0.5	Διακοπή tocilizumab Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^3/\mu L$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης tocilizumab Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί $>100 \times 10^3/\mu L$, επανέναρξη της θεραπείας
< 50	Διακοπή tocilizumab. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της συχνότητας των δόσεων του tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab σε παιδιά με παθήσεις εκτός της συστηματικής NIA ή πολυαρθρικής NIA δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα με το ενδοφλέβιο σκεύασμα υποδηλώνουν ότι παρατηρείται κλινική βελτίωση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετασθεί προσεκτικά σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός αυτού του χρονικού πλαισίου.

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ένας ασθενής με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα παραλείψει την υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του tocilizumab εντός 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει την παραλειπόμενη δόση στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει την υποδόρια ένεση tocilizumab που χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσα σε 7

ημέρες από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει αμέσως την παραλειπόμενη δόση και την επόμενη δόση να τη λάβει στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Εάν ένας ασθενής με πολυαρθρική NIA παραλείψει μία υποδόρια ένεση του tocilizumab σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει τη δόση, την οποία παρέλειψε, αμέσως μόλις το θυμηθεί και να λάβει την επόμενη δόση κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση του tocilizumab σε διάστημα άνω των 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση ή δεν είναι σίγουρος για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσει την ένεση του, θα πρέπει να επικοινωνήσει με το γιατρό ή το φαρμακοποιό.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι είναι σκόπιμο. Το συνολικό περιεχόμενο (0,9 mL) της προγεμισμένης πένας θα πρέπει να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση. Τα συνιστώμενα σημεία ένεσης (κοιλία, μηρός και άνω βραχίονας) θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται ποτέ πάνω σε ελιές, ουλές ή περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.

Η προγεμισμένη πένα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του RoActemra σε προγεμισμένη πένα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το υποδόριο σκεύασμα RoActemra δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το υποδόριο σκεύασμα RoActemra δεν προορίζεται για χορήγηση σε παιδιά με συστηματική NIA που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Όλες οι ενδείξεις

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του tocilizumab πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους

(π.χ.) εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως το tocilizumab δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του tocilizumab στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες ασθενών με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, οδηγίες άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία υγείας τους κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία παραπέμπουν σε λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η ταχεία αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία.

Φυματίωση

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για λανθάνουσα φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με tocilizumab. Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (TB) πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι βαριά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς και οι γονείς/κηδεμόνες ασθενών με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA πρέπει να καθοδηγούνται να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας B) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA). Σε κλινικές δοκιμές του tocilizumab, αποκλείστηκε η συμμετοχή των ασθενών, οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για την ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία και/ή οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρότερες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με το tocilizumab, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του tocilizumab πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η αγωγή.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με tocilizumab, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το tocilizumab. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με το tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $> 1,5 \times \text{ULN}$ πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST $> 5 \times \text{ULN}$, δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, τα ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του tocilizumab, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST $> 3-5 \times \text{ULN}$, η αγωγή με θα πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας στους ασθενείς που έχουν ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με tocilizumab, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από $2 \times 10^9/\text{L}$. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3/\mu\text{L}$). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στις μειώσεις των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το tocilizumab μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ), τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη δεύτερη χορήγηση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ, η εκτίμηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

Νευρολογικές διαταραχές

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη νέων κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το tocilizumab είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης της κακοήθειας μετά από την έκθεση στο tocilizumab. Οι αξιολογήσεις της μακροχρόνιας ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με tocilizumab και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ή ηλικιωμένους ασθενείς, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό όσον αφορά τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του tocilizumab μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ΡΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Πολυσορβικά

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,18 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε 162 mg/0,9 mL PFP που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ασθενείς με γνωστές αλλεργίες.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με tocilizumab δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων υποτροπών καθώς η αποτελεσματικότητα σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει καθιερωθεί. Τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με την ιατρική εκτίμηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ιατρικής πρακτικής.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Σε κλινικές δοκιμές, το tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg tocilizumab με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση της MTX, των ΜΣΑΦ ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του tocilizumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στο tocilizumab.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι το tocilizumab.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκάλεσε μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Το tocilizumab ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, τα επίπεδα της συμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση tocilizumab, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με tocilizumab, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, phenprocoumon, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση του tocilizumab στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του tocilizumab σε εγκύους γυναίκες. Μία μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το RoActemra δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το tocilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση του tocilizumab στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Προκειμένου να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή της γαλουχίας ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με RoActemra, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με το tocilizumab στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το RoActemra έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, π.χ. ζάλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στο tocilizumab σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από μελέτες γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (n=149), πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (n=240) και συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (n=112). Το προφίλ ασφάλειας του tocilizumab σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένα επίπεδα ALT.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του tocilizumab στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), και μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab.

Κατηγορία Οργανικού-Συστήματος (SOC) κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού ού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) ^{1,2,3}	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκεριδαμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα			
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, Δύσπνοια			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, Ηπατίτιδα, Ίκτερος	Ηπατική ανεπάρκεια

Κατηγορία Οργανικού-Συστήματος (SOC) κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση στο σημείο ένεσης	Περιφερικό οίδημα, Αντίδραση Υπερευαισθησίας			
Παρακλινικές Εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

*Περιλαμβάνει αυξήσεις, οι οποίες συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπε το παρακάτω κείμενο).

¹Βλ. Παράγραφο 4.3

²Βλ. Παράγραφο 4.4

³Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στο tocilizumab σε κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υποδόρια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια του υποδόριου tocilizumab στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) περιλαμβάνει τη μελέτη SC-I, μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Η μελέτη SC-I ήταν μία μελέτη μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των 162mg χορηγούμενων κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για το υποδορίως χορηγούμενο tocilizumab ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του ενδοφλέβιου tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε Πίνακα 1). Υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης παρατηρήθηκαν στα σκέλη της υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου στα σκέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου διάρκειας 6 μηνών, στη μελέτη SC-I, η συχνότητα των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις tocilizumab και τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου (ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης) ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, του κνησμού, του πόνου και του αιματώματος) ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Υποχώρησαν στην πλειοψηφία τους χωρίς θεραπεία και καμία δεν καθιστούσε απαραίτητη τη διακοπή της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη SC-I, συνολικά 625 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 162mg tocilizumab κάθε μία εβδομάδα εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του tocilizumab στην ελεγχόμενη περίοδο διάρκειας 6 μηνών. Πέντε ασθενείς (0,8%) ανέπτυξαν θετικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Από αυτούς, όλοι ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Ένας ασθενής εξετάστηκε θετικός για τον ισότυπο IgE (0,2%).

Στη μελέτη SC-II, συνολικά 434 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 162mg tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του tocilizumab στην ελεγχόμενη περίοδο διάρκειας 6 μηνών. Επτά ασθενείς (1,6%) ανέπτυξαν θετικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Από αυτούς, οι έξι (1,4%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του tocilizumab. Τέσσερις ασθενείς εξετάστηκαν θετικοί για τον ισότυπο IgE (0,9%).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε στο 2,9% των ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν την υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στις μειώσεις στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, 19% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dl), με το 9% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Ασθενείς με συστηματική NIA

Το προφίλ ασφαλείας του υποδόριου tocilizumab αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab ήταν συγκρίσιμο με τους ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο tocilizumab.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Στην μελέτη υποδόριας χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2% (21/51) των ασθενών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με το υποδόριο tocilizumab. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν ερύθημα, κνησμός, πόνος και οίδημα στο σημείο της ένεσης. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν συμβάντα Βαθμού 1 και όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρές και κανένας ασθενής δεν έχρηζε απόσυρσης της θεραπείας ή διακοπή της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη υποδόριας χρήσης (WA28118), 46 από τους 51 (90,2%) ασθενείς που εξετάστηκαν για αντισώματα κατά του tocilizumab κατά την έναρξη της μελέτης είχαν τουλάχιστον ένα αποτέλεσμα της ανάλυσης μετά την έναρξη της ανίχνευσης. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε θετικά αντισώματα έναντι του tocilizumab μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στην ανοιχτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9 / L$ παρατηρήθηκε στο 23,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3 / \mu L$ παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab. Αύξηση σε ALT ή AST σε $\geq 3 \times ULN$ εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab, αντίστοιχα.

Λιπιδικές παράμετροι

Στην ανοιχτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), το 23,4% και το 35,4% των ασθενών εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε $\geq 130 \text{ mg} / dL$ και της συνολικής τιμής χοληστερόλης σε $\geq 200 \text{ mg} / dL$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης, αντίστοιχα.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Το προφίλ ασφάλειας του υποδόριου tocilizumab αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική NIA. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στο tocilizumab σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 184,4 ασθενο-έτη για ενδοφλέβια χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση tocilizumab. Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab με εξαίρεση τις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πολυαρθρική NIA εμφάνισαν αντιδράσεις στη θέση της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Λοιμώξεις

Στη μελέτη της υποδόριας χορήγησης του tocilizumab, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA που έλαβαν υποδόριο tocilizumab ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πολυαρθρική NIA που έλαβαν ενδοφλέβιο tocilizumab.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ εμφάνισε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης tocilizumab. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος ≥ 30 kg σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν τοπικό ερύθημα, οίδημα, αιμάτωμα, πόνος και κνησμός. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρά συμβάντα Βαθμού 1 και καμία από τις αντιδράσεις αυτές δεν απαιτούσε την απόσυρση των ασθενών από τη θεραπεία ή τη διακοπή της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη υποδόριας χορήγησης, ποσοστό 5,8 % [3/52] ανέπτυξε θετικά εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του tocilizumab χωρίς να αναπτύξει σοβαρή ή κλινικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας. Από τους εν λόγω 3 ασθενείς, 1 αποσύρθηκε από τη μελέτη στη συνέχεια. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν tocilizumab με υποδόρια χορήγηση. Μια αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 9,6% και 3,8% των ασθενών που έλαβαν tocilizumab με υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab με υποδόρια χορήγηση δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Λιπιδικές παράμετροι

Στη μελέτη υποδόριας χορήγησης, ποσοστό 14,3% και 12,8% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση μετά την έναρξη της μελέτης στην τιμή της χοληστερόλης LDL ≥ 130 mg/dL και στην τιμή ολικής χοληστερόλης ≥ 200 mg/dL σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη θεραπεία της μελέτης, αντίστοιχα.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η ασφάλεια του υποδόριου tocilizumab έχει μελετηθεί σε μία μελέτη Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στη θεραπεία ήταν 138,5 ασθενοέτη κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της μελέτης. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπειάς ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab (βλέπε Πίνακα 1).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα του εβδομαδιαίου tocilizumab (200,2/9,7 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) έναντι των ομάδων που έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 26 εβδομάδες (156,0/4,2 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 52 εβδομάδες (210,2/12,5 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών).

Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου tocilizumab, συνολικά 6% (6/100) των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητη αντίδραση που σημειώθηκε στη θέση της υποδόριας ένεσης. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή αντίδραση στη θέση της ένεσης ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή που να έχρηζε διακοπής της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου tocilizumab, ένας ασθενής (1,1%, 1/95) ανέπτυξε θετικά εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του tocilizumab, αν και όχι του ισοτύπου IgE. Αυτός ο ασθενής δεν ανέπτυξε αντίδραση υπερευαισθησίας ή αντίδραση στη θέση της ένεσης.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου tocilizumab. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

Αιμοπετάλια

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $<100 \times 10^3 / \mu L$ χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3 / \mu L$ σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδες και καμία αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην AST $> 3 \text{ ULN}$ σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

Αιπαιδιμικές παράμετροι

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του tocilizumab, 34% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδοφλέβια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια του tocilizumab έχει μελετηθεί σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτες II, III, IV και V), 1 ελεγχόμενη με MTX μελέτη (μελέτη I) και στις περιόδους επέκτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μία μελέτη (μελέτη II). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς έλαβαν 4 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς έλαβαν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση tocilizumab, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των μελετών. Από τους 4.009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3.577 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3.296 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος, 2.806 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη και 1.222 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 3 έτη.

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με tocilizumab ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης.

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης συγκριτικά με τα 3,9 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα του tocilizumab και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της MTX.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Στις αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο κατάληξη, συμπεριλαμβάνονται η ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, οι διηθητικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας από πνευμοκύστη *jirovecii*, η πνευμονία, η κυτταρίτιδα, ο έρπης ζωστήρας, η γαστρεντερίτιδα, η εκκολπωματίτιδα, η σηψαιμία και η βακτηριακή αρθρίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά από την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με tocilizumab. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με θεραπεία αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, τα συρίγγια και το απόστημα.

Αντιδράσεις Σχετιζόμενες την Έγχυση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάντα, τα οποία εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg, συγκριτικά με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το tocilizumab αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών κλινικών δοκιμών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4). Θανατηφόρος αναφυλαξία έχει αναφερθεί μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εξετάστηκαν συνολικά 2.876 ασθενείς για αντισώματα κατά του tocilizumab. Από τους 46 ασθενείς (1,6%) που ανέπτυξαν αντισώματα κατά του tocilizumab, οι 6 παρουσίασαν μία σχετιζόμενη ιατρικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε 5 απ' αυτούς σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Τριάντα ασθενείς (1,1%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν $ANC < 1 \times 10^9/L$ παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από $0,5 \times 10^9/L$ αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό των ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με αυτά που είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Αιμοπετάλια

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3/\mu L$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Έχουν σημειωθεί πολύ σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT / AST >3 × ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυννητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με tocilizumab είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/AST >5 × ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με tocilizumab και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με tocilizumab συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με tocilizumab. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συνελέγη ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 × ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 × ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε tocilizumab σε κλινικές δοκιμές εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $\geq 6,2$ mmol/L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως $\geq 4,1$ mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και με τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Δερματικές αντιδράσεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με tocilizumab είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικό ακούσιας υπερδοσολογίας, στο οποίο ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg, χορηγηθείσα ενδοφλεβίως. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Μηχανισμός δράσης

Το tocilizumab δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι το tocilizumab αναστέλλει τη διαμεσολαβούμενη από τα sIL-6R και mIL-6R σηματοδότηση. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει εμπλακεί στην παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές της PA με το tocilizumab, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η θεραπεία με tocilizumab σχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας

φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε το tocilizumab στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της επιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών εμφανίστηκαν ήδη από την εβδομάδα 2, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στη κλινική μελέτη WA28119 της ΓΚΑ, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ταχείες μειώσεις της CRP και του ESR μαζί με μικρές αυξήσεις στη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Σε υγιή άτομα που έλαβαν tocilizumab σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg ενδοφλεβίως και 81 έως 162 mg υποδορίως, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 2 έως 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα επιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με PA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του υποδόρια χορηγηθέντος tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της PA και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες. Για τη μελέτη I (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 4 ευαίσθητες και 4 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARD ως βασική θεραπεία. Για τη μελέτη II (SC-II), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Η αλλαγή από την ενδοφλέβια χορήγηση 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στην υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε εβδομάδα θα μεταβάλλει την έκθεση στον ασθενή. Η έκταση ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (αυξάνεται στους ασθενείς μικρού σωματικού βάρους και μειώνεται στους ασθενείς μεγάλου σωματικού βάρους) αλλά η κλινική έκβαση συνάδει με αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Στη μελέτη SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg tocilizumab κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη tocilizumab 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα της μελέτης SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη SC-I (% ασθενών) στην εβδομάδα 24

	SC-I ^a	
	162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD N=558	8 mg/kg ΕΦ TCZ + DMARD N=537
ACR20 εβδομάδα 24	69,4%	73,4%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 εβδομάδα 24	47,0%	48,6%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 εβδομάδα 24	24,0%	27,9%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

ΕΦ = ενδοφλέβια

ΥΔ = υποδόρια

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη μελέτη SC-I είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) κατά την αρχική εκτίμηση 6,6 και 6,7 στα σκέλη της υποδόριας και της ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 3,5 στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση (μέση βελτίωση) σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας, και συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών είχε επιτύχει κλινική ύφεση κατά DAS28 (DAS28 < 2,6) στα σκέλη υποδόριας (38,4%) και ενδοφλέβιας (36,9%) χορήγησης.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Η ακτινογραφική ανταπόκριση του υποδόρια χορηγηθέντος tocilizumab εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) (SC-II). Η μελέτη SC-II αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη μελέτη SC-II, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με μη βιολογικό(ά) DMARD.

Στη μελέτη SC-II, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στη τροποποιημένη κατά van der Heijde μέση συνολική βαθμολογία Sharp (mTSS). Στην εβδομάδα 24, εμφανίστηκε αναστολή της δομικής βλάβης με σημαντικά λιγότερη ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια tocilizumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, p=0,0149 (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο tocilizumab.

Στη μελέτη SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9%, ACR50 39,8% και ACR70 19,7% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα έναντι ACR20 31,5%, ACR50 12,3% και ACR70 5,0% για το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία DAS28 κατά την αρχική εκτίμηση 6,7 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,6 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση κατά 3,1 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και κατά 1,7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ βαθμολογία < 2,6 στην κλίμακα DAS28,

παρατηρήθηκε 32,0% για το σκέλος υποδόριας χορήγησης και 4,0% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Στη μελέτη SC-I, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 ήταν 0,6 σε αμφότερα τα σκέλη υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την έναρξη της μελέτης $\geq 0,3$ μονάδες) ήταν επίσης συγκρίσιμο για τα σκέλη της υποδόριας (65,2%) έναντι της ενδοφλέβιας (67,4%) χορήγησης, με σταθμισμένη διαφορά στα ποσοστά - 2,3% (95% ΔΕ - 8,1, 3,4). Όσον αφορά το ερωτηματολόγιο SF-36, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24 στη βαθμολογία της διανοητικής συνιστώσας ήταν 6,22 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,54 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης, ενώ για τη σωματική συνιστώσα η βαθμολογία ήταν επίσης παρόμοια με 9,49 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 9,65 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Στη μελέτη SC-II, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,4) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,3). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την αρχική εκτίμηση $\geq 0,3$ μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα (58%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (46,8%). Η βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο SF-36 (μέση μεταβολή στις βαθμολογίες της διανοητικής και σωματικής συνιστώσας) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας 52 εβδομάδων, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του tocilizumab που πέτυχε συγκρίσιμο προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σχέση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι, έλαβαν tocilizumab σε δοσολογία σύμφωνη με το σωματικό βάρος (BW), με τους ασθενείς βάρους ≥ 30 kg (n = 26) να λαμβάνουν δόση 162 mg tocilizumab κάθε εβδομάδα (QW) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg (n = 25) να λαμβάνουν δόση 162 mg tocilizumab κάθε 10 ημέρες (Q10D, n = 8) ή κάθε 2 εβδομάδες (Q2W, n = 17) για 52 εβδομάδες. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, οι 26 (51%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στη θεραπεία και οι 25 (49%) λάμβαναν ενδοφλέβιο tocilizumab και άλλαξαν σε υποδόριο tocilizumab κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα έδειξαν ότι το υποδόριο tocilizumab βελτίωσε όλες τις διερευνητικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71, στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab για πρώτη φορά και διατήρησε όλες τις διερευνητικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια πολυκεντρική μελέτη, ανοικτής επισήμανσης, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια, διάρκειας 52 εβδομάδων που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, ηλικίας 1 έως 17 ετών για τον καθορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του tocilizumab, πέτυχε συγκρίσιμα προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι έλαβαν tocilizumab σε δόση ανάλογη του σωματικού τους βάρους, με τους ασθενείς βάρους ≥ 30 kg ($n = 25$) να λαμβάνουν δόση 162 mg tocilizumab κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg ($n = 27$) να λαμβάνουν δόση 162 mg tocilizumab κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) για 52 εβδομάδες. Από τους εν λόγω 52 ασθενείς, οι 37 (71%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στη θεραπεία και οι 15 (29%) λάμβαναν ενδοφλέβια και άλλαξαν σε υποδόρια θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης tocilizumab των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg αντίστοιχα, παρέχουν φαρμακοκινητική έκθεση και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις για την υποστήριξη εκβάσεων αποτελεσματικότητας και ασφαλείας, παρόμοιων με εκείνες που επιτεύχθηκαν μέσω των εγκεκριμένων σχημάτων του ενδοφλέβιου tocilizumab για ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, έδειξαν ότι το υποδόριο tocilizumab βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους πρωτοθεραπευόμενους με τη θεραπεία ασθενείς και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με ΓΚΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μελέτη WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tocilizumab σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Διακόσιοι πενήντα ένας (251) ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εντάχθηκαν και συμπεριελήφθησαν σε ένα από τα τέσσερα σκέλη θεραπείας. Η μελέτη αποτελούνταν από τυφλοποιημένη περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων (Μέρος 1), η οποία ακολουθήθηκε από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 104 εβδομάδων (Μέρος 2). Ο σκοπός του Μέρους 2 ήταν να περιγραφεί η μακροχρόνια ασφάλεια και η διατήρηση της αποτελεσματικότητας μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με tocilizumab, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία με πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις tocilizumab (162 mg κάθε εβδομάδα και 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) με δύο διαφορετικές ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιημένες σε αναλογία 2:1:1:1.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία υποβάθρου με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη). Αμφότερες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab και μία από τις ομάδες που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησαν ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 26 εβδομάδων, ενώ η δεύτερη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησε ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 52 εβδομάδων, το οποίο είχε σχεδιαστεί ώστε να συνάδει περισσότερο με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διαλογή και πριν την έναρξη του tocilizumab (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλέπε Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της διαλογής στη Μελέτη WA28119

	Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Διάρκεια (ημέρες)				
Μέσος (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Διάμεσος	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

ΥΔ = υποδόρια

Ικανοποιήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο εκτιμήθηκε βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση χωρίς λήψη στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το tocilizumab συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Ικανοποιήθηκε, επίσης, το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο βασίστηκε επίσης στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, όπου συγκρίθηκε το tocilizumab συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ανώτερη επίδραση της θεραπείας υπέρ του tocilizumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το tocilizumab συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης .

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης tocilizumab συγκριτικά με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και για την ομάδα του υποδόριου tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (όταν συγκρίνεται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,01). Η εβδομαδιαία υποδόρια δόση του tocilizumab έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη με υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 4).

Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες του tocilizumab συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποίκιλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν 3.129,75 mg και 3.847 mg, αντίστοιχα. Αμφότερες ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες και 52 εβδομάδες, 4.023,5 mg και 5.389,5 mg αντίστοιχα.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη WA28119

	Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Κύριο καταληκτικό σημείο				
****Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26)				
Ανταποκριθέντες στην εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	42%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)
Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52)				
Ανταποκριθέντες στην εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	38,35%* (17,89, 58,81)	35,41%** (10,41,60,41)
Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,48
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52)			0,39** (0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,42
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	(0,14, 1,28) 0,67 (0,21,2,10)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,20*** (0,05, 0,76) 0,35
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	(0,09, 1,42)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)			0,44 (0,14, 1,32)	
Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)				
διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26 ²)	3.296,0 0	N/A	1.862,00*	1.862,0*
διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Διερευνητικό καταληκτικό σημείο				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, εβδομάδα 52 [§]				
	1,74	1,30	0,41	0,67
Μέσος όρος (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (όριο σημαντικότητας για κύριους και κύριους δευτερεύοντες ελέγχους ανωτερότητας)

***Περιγραφική τιμή p <0,005

**** Υποτροπή: επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ΓΚΑ και / ή ESR ≥ 30 mm / h - Αύξηση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης

Υφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

Παρατεταμένη ύφεση: ύφεση από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς πρέπει να τηρούν την προκαθορισμένη βάση πρωτοκόλλου σταδιακή μείωση της δόσης πρεδνιζόνης

¹ ανάλυση του χρόνου (σε ημέρες) ανάμεσα στη κλινική ύφεση και την πρώτη υποτροπή της νόσου

² οι τιμές p καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

[§] δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

ΥΔ = Υποδορίως

Αποτελέσματα ποιότητας ζωής

Στη μελέτη WA28119, τα αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο SF-36 διακρίνονταν στη συνοπτική βαθμολογία της σωματικής συνιστώσας και στη συνοπτική βαθμολογία της νοητικής συνιστώσας (PCS και MCS, αντίστοιχα). Η μέση μεταβολή στη PCS από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 52 ήταν υψηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [4,10, 2,76, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες: -0,28, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες: -1,49], αν και μόνο η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα του tocilizumab κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (5,59, 99% ΔΕ: 8,6, 10,32) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,0024$). Για τη MCS, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 σε αμφοτέρωτες τις ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [2,84] (αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [$p=0,0252$ για κάθε εβδομάδα, $p=0,1468$ για κάθε δεύτερη εβδομάδα]) και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [6,67].

Η γενική εκτίμηση του ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) 0-100 mm. Η μέση μεταβολή στη γενική VAS του ασθενούς από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν χαμηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του tocilizumab κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [-19,0, -25,3, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες -3,4, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -7,2], αν και μόνο η ομάδα του tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης $p=0,0059$, και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης, $p=0,0081$].

Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου FACIT-Fatigue για τη μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν για όλες τις ομάδες. Οι μέσες [SD] μεταβολές στη βαθμολογία είχαν ως εξής: tocilizumab κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 1,81 [8,836], εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,26 [10,702], και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -1,63 [6,753].

Η μεταβολή στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου EQ5D από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν για το tocilizumab κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για το tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,05 [0,215], για το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,07 [0,293], και για το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -0,02 [0,159].

Οι μεγαλύτερες βαθμολογίες σηματοδοτούν βελτίωση σε αμφοτέρωτα τα ερωτηματολόγια FACIT-Fatigue και EQ5D.

Ενδοφλέβια χρήση

Ασθενείς με PA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της PA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα PA, η οποία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Στη Μελέτη I, το tocilizumab χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, το tocilizumab χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη IV, το tocilizumab χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARD έναντι εικονικού φαρμάκου και

άλλων DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των πέντε μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στην εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία με MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και οι οποίοι δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειοψηφία (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX.- Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg tocilizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (τιτλοποίηση της δόσης από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη II, μία διετή μελέτη με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg tocilizumab ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες ως τυφλοποιημένη θεραπεία για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα). Μετά από την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tocilizumab 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης tocilizumab 8 mg/kg κατά το έτος 2. Το κύριο καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα συγκύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARD. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg tocilizumab εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Στη Μελέτη I, καταδείχθηκε η ανωτερότητα του tocilizumab 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη της εμφάνισης της ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το μέγεθος της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 έτη παρατηρήθηκαν στις εν εξελίξει ανοικτής επισήμανσης μελέτες επέκτασης I-V

Σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tocilizumab 8 mg/kg, σημαντικές βελτιώσεις σημειώθηκαν σε όλες τις ατομικές συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού, βαθμολογία στον δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο συν MTX ή άλλα DMARD σε άλλες μελέτες.

Οι ασθενείς στις μελέτες I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1,3–2,1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινική ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη II, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε tocilizumab 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,03$). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε tocilizumab 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,0001$).

Πίνακας 5. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARD (% ασθενών)

	Μελέτη I AMBITION		Μελέτη II LITHE		Μελέτη III OPTION		Μελέτη IV TOWARD		Μελέτη V RADIATE	
εβδομάδα	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 - Μεθοτρεξάτη
PBO - Εικονικό φάρμακο
DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο
** - $p < 0,01$, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD
*** - $p < 0,0001$, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD

Σημαντική κλινική ανταπόκριση

Μετά από 2 έτη θεραπείας με tocilizumab συν MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη Μελέτη II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολογία κατά Sharp και στις επιμέρους παραμέτρους αυτής, δηλ. τη βαθμολογία των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των

αρθρώσεων καταδείχθηκε με σημαντικά μειωμένη ακτινογραφική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).

Στην ανοικτής επισήμανσης επέκταση της Μελέτης II, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με tocilizumab και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο έτος της θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 104 στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε tocilizumab 8 mg/kg συν MTX ($p < 0,0001$) συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συν MTX.

Πίνακας 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Μελέτη II

	PBO + MTX (+ TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολογία διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολογία στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος	0,42	0,12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Tocilizumab

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από 1 έτος θεραπείας με tocilizumab συν MTX, το 85% των ασθενών ($n=348$) δεν εμφάνισε εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από τη μηδενική μεταβολή ή μικρότερη στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο συν MTX ($n=290$) ($p \leq 0.001$). Αυτό παράμεινε σταθερό μετά από 2 έτη θεραπείας (83%, $n=353$). Το ενενήντα τρία επί τοις εκατό (93%, $n=271$) των ασθενών δεν εμφάνισε εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν tocilizumab ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας του δείκτη αναπηρίας - HAQ-DI), ερωτηματολόγιο Short Form-36 και ερωτηματολόγιο λειτουργικής εκτίμησης της θεραπείας χρόνιας νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου HAQ-DI σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με DMARD. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της Μελέτης II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για έως και 2 έτη. Κατά την εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg συν MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν MTX. Η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε στην εβδομάδα 104 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg συν MTX (-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με το tocilizumab συγκριτικά με τα DMARD ($p < 0,0001$) στην εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν έως την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών έως την εβδομάδα 24.

Tocilizumab έναντι adalimumab σε συνθήκες μονοθεραπείας

Η μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με tocilizumab με τη μονοθεραπεία με adalimumab, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς

στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση tocilizumab (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος του adalimumab έλαβαν μία υποδόρια ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ του tocilizumab έναντι του adalimumab ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της μεταβολής στην κλίμακα DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη VI (WAI9924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (ΕΦ) N = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (ΥΔ) N = 163	Τιμή p ^(a)
Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος)	-1,8	-3,3	
Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0.0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 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
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία..

^b Για τα ελλιπή δεδομένα χρησιμοποιήθηκε ο υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων. Έλεγχος πολλαπλότητας βάσει της διαδικασίας Bonferroni-Holm

ΕΦ = ενδοφλέβια

ΥΔ = υποδόρια

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο tocilizumab και το adalimumab. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (tocilizumab 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του tocilizumab (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό μελέτη θεραπείες προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στα επίπεδα των ALT, AST και στα λιπίδια). Ωστόσο, το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το tocilizumab σε σύγκριση με το adalimumab. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2^{ου} ή υψηλότερου βαθμού κατά CTC. Η μέση αύξηση στην LDL από την αρχική εκτίμηση ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του

adalimumab. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε Πίνακα 1).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις του tocilizumab στον ορό, η ημιζωή του tocilizumab εξαρτάται επίσης από τη συγκέντρωση και ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο συγκέντρωσης ορού. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής δεν υποδεικνύουν σχέση ανάμεσα στη φαινόμενη κάθαρση και την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.

Ασθενείς με PA

Ενδοφλέβια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg tocilizumab κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg tocilizumab χορηγούμενα υποδορίως είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg tocilizumab, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h•μg/mL, κατώτατη συγκέντρωση (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μg/mL, και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και C_{max} ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την C_{min} (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη-γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από την πρώτη χορήγηση για τη C_{max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} αντίστοιχα. Οι AUC, C_{min} και C_{max} του tocilizumab αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥ 100 kg, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) AUC, C_{min} και C_{max} του tocilizumab σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μg•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μg/mL, και $226 \pm 50,3$ μg/mL, αντίστοιχα, τιμές, οι οποίες ήταν υψηλότερες από τις μέσες τιμές έκθεσης για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή για όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για το tocilizumab εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg tocilizumab. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι 7,07.

Αποβολή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, το tocilizumab απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση του tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση εκτιμήθηκε ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης και ήταν 9,5 mL/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη-γραμμική κάθαρση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις του tocilizumab. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις tocilizumab, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ο χρόνος $t_{1/2}$ του tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική $t_{1/2}$ μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση στις AUC και C_{min} μεγαλύτερη από αυτή που αναλογεί στη δόση για τις δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η C_{max} αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και C_{min} ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg συγκριτικά με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tocilizumab δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) $AUC_{1εβδομάδας}$, C_{min} και C_{max} σταθερής κατάστασης του tocilizumab ήταν $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ και $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, C_{min} , και C_{max} ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC, C_{min} , και C_{max} .

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) $AUC_{1εβδομάδας}$, C_{min} και C_{max} σταθερής κατάστασης του tocilizumab ήταν $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ και $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, C_{min} , και C_{max} ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} , και μετά από 10 εβδομάδες για τη C_{max} .

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), η t_{max} που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων tocilizumab στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

Για την υποδόρια χορήγηση, ο εξαρτώμενος από τη συγκέντρωση φαινόμενος $t_{1/2}$ είναι έως και 12 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) σε σταθερή κατάσταση.

Ασθενείς με συστηματική NIA

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 12 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση του tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα κάτω των 2 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 10 kg.

Οι ασθενείς με συστηματική NIA πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg κατά τη λήψη του tocilizumab υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ Παράμετροι tocilizumab	162 mg QW $\geq$ 30 kg	162 mg Q2W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	99.8 $\pm$ 46.2	134 $\pm$ 58.6
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	79.2 $\pm$ 35.6	65.9 $\pm$ 31.3
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	91.3 $\pm$ 40.4	101 $\pm$ 43.2
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	3.66	1.88
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	4.39	3.21
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	4.28	2.27

* τ = 1 εβδομάδα ή 2 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα

Μετά την υποδόρια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα 162 mg QW και Q2W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο χρόνος ημίσειας ζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το υποδόριο σκεύασμα σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 95%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,87 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,14 L με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,01 L.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση του tocilizumab ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής κάθαρσης και της μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 5,7 mL/h σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ του υποδόριου tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα είναι έως και 14 ημέρες για τα σχήματα 162 mg QW και Q2W κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος δοσολόγησης σε σταθερή κατάσταση.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους $\geq$ 30 kg) ή 162 mg υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg).

Πίνακας 9. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ Παράμετρος tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W κάτω των 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	29.4 $\pm$ 13.5	75.5 $\pm$ 24.1
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	11.8 $\pm$ 7.08	18.4 $\pm$ 12.9
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	21.7 $\pm$ 10.4	45.5 $\pm$ 19.8
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1.72	1.32
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3.58	2.08
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	2.04	1.46

* τ = 2 εβδομάδες ή 3 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθει μέχρι τη 12^η εβδομάδα για τα 10 mg/kg (σωματικό βάρος <30 kg) και μέχρι τη 16^η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg/kg (σωματικό βάρος ≥ 30 kg). Μετά την υποδόρια έγχυση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12^η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα των 162 mg ενδοφλεβίως Q2W και Q3W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χρήση σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο χρόνος ημιζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το υποδόριο σκεύασμα σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν 96%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,97 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,03 L, με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,0 L.

Απομάκρυνση

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα έδειξε επίδραση, σχετιζόμενη με το σωματικό μέγεθος, στη γραμμική κάθαρση, έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλ. Πίνακα 9).

Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ του tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg υποδορίως Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς ≥ 30 kg (162 mg υποδορίως Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το tocilizumab υφίσταται διφασική απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Η συνολική κάθαρση του tocilizumab ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής και μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 6,25 mL/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη γραμμική κάθαρση παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις tocilizumab. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις tocilizumab, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες (ΦΚ) του tocilizumab σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης δεδομένων 149 ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, οι οποίοι έλαβαν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα ή 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε είχε την ίδια

δομή με το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού που είχε αναπτυχθεί παλαιότερα βάσει δεδομένων από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10. Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ

	Υποδόριο	
Tocilizumab ΦΚ παράμετροι	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
C_{max} (μg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{trough} (μg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (μg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Συσσώρευση C_{max}	2,18	8,88
Συσσώρευση C_{trough}	5,61	9,59
Συσσώρευση C_{mean} ή AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 εβδομάδες ή 1 εβδομάδα για τα δύο υποδόρια σχήματα

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση του tocilizumab κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC_{τ}) επετεύχθη κατά την εβδομάδα 14 στην ομάδα της δόσης κάθε δεύτερη εβδομάδα και κατά την εβδομάδα 17 στις ομάδες της δόσης κάθε εβδομάδα.

Βάσει του τρέχοντος χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής, σημειώνονται υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά 50% του tocilizumab σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι φαρμακοκινητικές διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους και επομένως η κλινική σημασία τους είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος. Για το δοσολογικό σχήμα 162 mg κάθε εβδομάδα, η C_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 51% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 60 και 100 kg. Για το σχήμα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η C_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς με βάρος μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg ($n = 7$).

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η $t_{1/2}$ απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T_{max} ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση του tocilizumab και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση του tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,09 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,37 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση να είναι 7,46 L.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση του tocilizumab ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 6,7 mL/h σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ του tocilizumab σε σταθερή κατάσταση κυμαινόταν μεταξύ 18,3 και 18,9 ημερών για το εβδομαδιαίο σχήμα των 162 mg, και μεταξύ 4,2 και 7,9 ημερών για το σχήμα των 162 mg ανά δύο εβδομάδες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό, όταν η ολική κάθαρση του tocilizumab καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του tocilizumab. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού στις μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών στη μελέτη της ΓΚΑ είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική εκτίμηση (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30-59 mL/min). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην έκθεση στο tocilizumab σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του tocilizumab.

Αποτελέσματα ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ επιβεβαίωσαν ότι το μέγεθος σώματος είναι η μόνη μεταβλητή που έχει αξιοσημείωτη επίδραση στη ΦΚ του tocilizumab συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης και της απορρόφησης, έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. Πίνακες 8 και 9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης καθώς τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης σε διάφορες μορφές καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν συνηγορούν στην ύπαρξη σχετικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6-μηνης διάρκειας μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με έλλειψη IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με tocilizumab στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του tocilizumab σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές $\times$ ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της αλληλεπίδρασης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με το tocilizumab.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς επίμυες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab στους πιθήκους cynomolgus δεν υποδεικνύει διαφορά ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια οδό χορήγησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη (για ρύθμιση pH)
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική (για ρύθμιση pH)
L-αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική
L-μεθιονίνη
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επί απουσίας μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείστε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα 0,9 mL σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ενσωματωμένη βελόνα που περιέχει 162 mg Roactemra συσκευασμένα σε μία προγεμισμένη πένα. Η σύριγγα κλείνει με σφικτό περίβλημα βελόνας (ελαστομερής σφραγίδα με κάλυμμα πολυπροπυλενίου) και πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βουτυλίου με επένδυση φθοριοηθιλικής).

Μεγέθη συσκευασίας 4 προγεμισμένων πενών και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες πένες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το RoActemra παρέχεται σε προγεμισμένη πένα μίας χρήσης . Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης πένας από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (18°C to 28°C) περιμένοντας 45 λεπτά πριν από την ένεση. Η πένα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 3 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φαρμακευτικό προϊόν και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη πένα δεν χρησιμοποιείται εντός 3 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη πένα.

Εάν ο δείκτης μοβ χρώματος δεν κινηθεί αφού έχετε πιέσει το κουμπί ενεργοποίησης, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη πένα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη. **Μην επιχειρείτε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη πένα.** Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φαρμακευτικό προϊόν είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης πένας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του RoActemra σε προγεμισμένη πένα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/009

EU/1/08/492/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
ΗΠΑ

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
ΗΠΑ

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Δημοκρατία της Κορέας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα παρέχει εκπαιδευτικό πακέτο καλύπτοντας τις θεραπευτικές ενδείξεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, της συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας και της Γιγαντοκυτταρικής Αρθρίτιδας σε όλους τους ιατρούς οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν/χορηγούν το RoActemra και το οποίο θα αποτελείται από τα ακόλουθα:

- Πληροφορίες για το Γιατρό
- Πληροφορίες για το Νοσηλεύτη
- Πληροφορίες για τον Ασθενή

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με το σχέδιο επικοινωνίας (συμπεριλαμβανομένων των μέσων της διανομής), με τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού.

Οι Πληροφορίες για το Γιατρό θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Παραπομπή στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (π.χ σύνδεσμος στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων)
- Υπολογισμό δόσης (ασθενείς με RA, συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA), προετοιμασία για την έγχυση και το ρυθμό έγχυσης
- Κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
 - Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης
 - Το προϊόν πιθανόν να μειώνει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας οξείας λοίμωξης καθυστερώντας τη διάγνωση
- Κίνδυνος Ηπατοτοξικότητας
 - Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται η περίπτωση έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες ALT ή AST πάνω από 1.5x ULN. Η θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς με ALT ή AST πάνω από 5x ULN.
 - Σε ασθενείς με RA, ΓΚΑ, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, οι ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, σε συμφωνία με την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ
- Κίνδυνος γαστρεντερικών διατρήσεων ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας ή εντερικού έλκους
- Λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου

- Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή (να δίνονται στους ασθενείς από επαγγελματίες υγείας)
- Οδηγίες για τον τρόπο διάγνωσης του Συνδρόμου Ενεργοποίησης των Μακροφάγων σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ
- Συστάσεις για διακοπές της δόσης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ

Οι Πληροφορίες για το Νοσηλευτή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Αποφυγή ιατρικών σφαλμάτων και αντιδράσεων σχετιζόμενων με την ένεση/έγχυση
 - Προετοιμασία της ένεσης/έγχυσης
 - Ρυθμός έγχυσης
- Παρακολούθηση του ασθενούς για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση
- Λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (με οδηγίες χρήσης για την υποδόρια μορφή) (π.χ., σύνδεσμος με την ιστοσελίδα του EMA)
- Κάρτα Ασθενούς

- για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή. Επιπλέον, ορισμένες προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να επανεμφανιστούν.

- για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν RoActemra μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή.

- για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν RoActemra μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή ηπατική βλάβη. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για ελέγχους ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως το γιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, κοιλιακού άλγους και ίκτερου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 80 mg tocilizumab.
1 φιαλίδιο περιέχει 200 mg tocilizumab.
1 φιαλίδιο περιέχει 400 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

80 mg / 4 mL

1 φιαλίδιο των 4 mL

4 φιαλίδια των 4 mL

200 mg/10 mL

1 φιαλίδιο των 10 mL

4 φιαλίδια των 10 mL

400 mg/20 mL

1 φιαλίδιο των 20 mL

4 φιαλίδια των 20 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/001 1 φιαλίδιο των 4 mL

EU/1/08/492/002 4 φιαλίδια των 4 mL

EU/1/08/492/003 1 φιαλίδιο των 10 mL

EU/1/08/492/004 4 φιαλίδια των 10 mL

EU/1/08/492/005 1 φιαλίδιο των 20 mL

EU/1/08/492/006 4 φιαλίδια των 20 mL

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
tocilizumab
Ενδοφλεβίως

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mg / 4 mL
200 mg/10 mL
400 mg/20 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθιονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
4 προγεμισμένες σύριγγες
Πολυσυσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες
162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30 °C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/007 4 προγεμισμένες σύριγγες

EU/1/08/492/008 Πολυσυσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθιονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες. Το περιεχόμενο μίας πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.
162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30 °C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 162 mg ένεση
tocilizumab
ΥΔ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg/0,9 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη πένα
tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη πένα περιέχει 162 mg tocilizumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθιονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
4 προγεμισμένες πένες ACTPen
Πολυσυσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες πένες ACTPen
162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε την προγεμισμένη πένα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/009 4 προγεμισμένες πένες

EU/1/08/492/010 12 (3 συσκευασίες of 4) προγεμισμένες πένες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΠΕΝΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη πένα
tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη πένα περιέχει 162 mg tocilizumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθιονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες πένες ACTPen. Το περιεχόμενο μίας πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.
162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε την προγεμισμένη πένα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 162 mg ένεση
tocilizumab
ΥΔ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg/0,9 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

RoActemra 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση tocilizumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το RoActemra.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το RoActemra
3. Πώς χορηγείται το RoActemra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το RoActemra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του

Το RoActemra περιέχει τη δραστική ουσία tocilizumab, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα), το οποίο αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης) που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος και δεσμεύοντάς την μπορεί να μειωθεί η φλεγμονή στο σώμα σας. Το RoActemra συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων και επίσης μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το RoActemra έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να κάνετε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

- **Το RoActemra χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων** με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές. Το RoActemra χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Εντούτοις, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.
- Το RoActemra μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ενηλίκων οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη εάν έχουν σοβαρή, ενεργή και προοιούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- **Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ).** Το RoActemra χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που έχουν **ενεργό συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ)**, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς και πυρετό και εξάνθημα. Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

- Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με **πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)**. Το RoActemra χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργό **πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)**, μία φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής NIA και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.
- Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή **σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS)**, μια ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χημειοκίτους αντιγονικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το RoActemra

Δεν πρέπει να σας δοθεί το RoActemra

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην tocilizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην Παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή, σοβαρή λοίμωξη (με την εξαίρεση του COVID-19).

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο που σας κάνει την έγχυση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας προτού σας δοθεί το RoActemra.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών ή εξάνθημα του δέρματος, κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της έγχυσης **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοίμωξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το RoActemra μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με RoActemra. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε το γιατρό σας. Τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σας σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το RoActemra, ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει **εμβολιαστεί πρόσφατα** (είτε ενήλικας είτε παιδί), ή σκοπεύει να εμβολιασθεί, ενημερώστε το γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα τα παιδιά, πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με RoActemra, εκτός εάν απαιτείται επείγουσα έναρξη θεραπείας. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνετε το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λαμβάνετε το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε το γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε RoActemra.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
- Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν σας δοθεί το RoActemra και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων**, (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ειδικών κυττάρων του αίματος), απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το RoActemra.

Άλλα φάρμακα και RoActemra

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα (ή παίρνει το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής), ή έχετε πάρει πρόσφατα οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή. Το RoActemra μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες, **ενημερώστε το γιατρό σας**:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των **επιπέδων χοληστερόλης**
- αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **υψηλής αρτηριακής πίεσης**
- θεοφυλλίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **άσθματος**
- βαρφαρίνη ή phenprocoumon, χρησιμοποιούνται ως **αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος**
- φαινυτοΐνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **σπασμών**

- κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιείται για την **καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος** σε μεταμόσχευση οργάνων
- βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), που χρησιμοποιείται για την **ανακούφιση του άγχους**

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το RoActemra δεν ενδείκνυται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Σταματήστε το θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί το RoActemra και επικοινωνείτε με το γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το RoActemra περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα από αυτήν τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νοιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το RoActemra περιέχει νάτριο

Μετά από αραιώση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 230,6 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση 800 mg ισοδύναμο με το 11,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Το RoActemra περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 5 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg/10 mL, 10 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 400 mg/20 mL και 2 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 80 mg/4 mL, που ισοδυναμεί με 0,5 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε εσείς ή το παιδί σας οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

3. Πώς χορηγείται το RoActemra

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από τον γιατρό σας.

Το RoActemra θα σας χορηγηθεί **μέσω ενστάλαξης στη φλέβα, από γιατρό ή νοσοκόμο**. Θα αραιώσουν το διάλυμα, θα προετοιμάσουν την ενδοφλέβια έγχυση και θα σας παρακολουθούν κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία.

Ενήλικες ασθενείς με PA

Η συνήθης δόση του RoActemra είναι 8 mg ανά kg σωματικού βάρους. Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 4 mg/ kg, μετά να την αυξήσει ξανά σε 8 mg/ kg όταν είναι απαραίτητο.

Στους ενήλικες το RoActemra θα χορηγείται μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μιας ώρας.

Παιδιά με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας των 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με συστηματική ΝΙΑ θα χορηγείται RoActemra μια φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας των 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **10 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με πολυαρθρική ΝΙΑ θα χορηγείται RoActemra μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Ασθενείς με CRS

Η συνήθης δόση RoActemra είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους αν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο.**

Η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους αν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg.**

Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Ασθενείς με COVID-19

Η συνήθης δόση του RoActemra είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.** Ενδεχεται να χρειαστεί μια δεύτερη δόση.

Εάν σας χορηγείται μεγαλύτερη δόση RoActemra από την κανονική

Δεδομένου ότι το RoActemra σας χορηγείται από γιατρό ή νοσηλεύτη, είναι απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ωστόσο ανησυχείτε, μιλήστε με το γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μία δόση RoActemra

Δεδομένου ότι το RoActemra σας χορηγείται από γιατρό ή νοσηλεύτη, δεν είναι πιθανό να ξεχάσετε κάποια δόση. Εάν ωστόσο ανησυχείτε μιλήστε με το γιατρό σας ή το νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το RoActemra μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν τουλάχιστον και μέχρι 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του RoActemra.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές είναι συχνές: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 10 άτομα

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την έγχυση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα,
- πόνος στο στομάχι

Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας:

Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 1000 άτομα

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με το γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν:**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 10 άτομα

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα) που ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι,
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) στα κάτω άκρα, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία),
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης που φαίνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 100 άτομα

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 1000 άτομα

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 10.000 άτομα

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στις εξετάσεις αίματος
- ηπατική ανεπάρκεια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Παιδιά με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, διάρροια, χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων και υψηλότερα ηπατικά ένζυμα.

Παιδιά με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μερικές ανεπιθύμητες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, ναυτία και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

5. Πώς να φυλάσσετε το RoActemra

Φυλάσσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RoActemra

- Η δραστική ουσία είναι η tocilizumab.
Κάθε φιαλίδιο 4 mL περιέχει 80 mg tocilizumab (20 mg/mL).
Κάθε φιαλίδιο 10 mL περιέχει 200 mg tocilizumab (20 mg/mL).
Κάθε φιαλίδιο 20 mL περιέχει 400 mg tocilizumab (20 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόζινο φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το RoActemra περιέχει νάτριο» και «Το RoActemra περιέχει πολυσορβικό»).

Εμφάνιση του RoActemra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το RoActemra είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Το RoActemra διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν 4 mL, 10 mL και 20 mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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 2 474 5444

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Βλ. Ιρλανδία)

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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
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 Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <https://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα, άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το RoActemra.

Ενήλικοι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, COVID-19 και CRS (≥ 30 kg)

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/mL (0,9 %) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με συστηματική, πολυαρθρική NIA και CRS ≥ 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με συστηματική NIA και CRS < 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,5 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το RoActemra είναι μόνο για μια χρήση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. tocilizumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το RoActemra.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το RoActemra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RoActemra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το RoActemra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του

Το RoActemra περιέχει τη δραστική ουσία tocilizumab, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το RoActemra χρησιμοποιείται στη θεραπεία:

- **ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ)**, μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
- **ενηλίκων με σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)**, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το RoActemra συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων της ΡΑ, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το RoActemra έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Το RoActemra χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

- **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)**, η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το RoActemra μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του RoActemra στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ΓΚΑ.

- **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 1 έτους και άνω, με ενεργή συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)**, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις καθώς επίσης πυρετό και εξάνθημα.

Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

- **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 2 ετών και άνω, με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)**. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.

Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής ΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Μην χρησιμοποιήσετε το RoActemra

- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίζει αλλεργία στο tocilizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας πάσχει από ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε ένα γιατρό. Μην χρησιμοποιήσετε το RoActemra.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το RoActemra.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**.
- Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του RoActemra.

- Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοιμώξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το RoActemra μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το RoActemra. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος** ή **εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε το γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το RoActemra, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με RoActemra. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε RoActemra.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
- Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση αίματος πριν λάβετε το RoActemra, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση της υποδόριας ένεσης RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Το RoActemra δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ με βάρος κάτω των 10 kg.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων** (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να του χορηγηθεί RoActemra.

Άλλα φάρμακα και RoActemra

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Το RoActemra μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν

ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
- αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- θεοφυλλίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- βαρφαρίνη ή rhenprocoumon, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος
- φαινοτοΐνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σπασμών
- κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης οργάνων
- βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το RoActemra δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συστηματική ΝΙΑ), της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ) ή της γιγαντοκυτταρικής αρθρίτιδας (ΓΚΑ).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί RoActemra και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το RoActemra περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το RoActemra περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,18 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε 162 mg/0,9 mL PFS που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ή το παιδί σας έχει γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της γιγαντοκυτταρικής αρθρίτιδας.

Η συνιστώμενη δόση

Η δόση για τους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας 1 έτους και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), μία φορά κάθε εβδομάδα

Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), **μία φορά κάθε 3 εβδομάδες**
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), **μία φορά κάθε 2 εβδομάδες**.

Το RoActemra χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του RoActemra. Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνοι σας την ένεση του RoActemra. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του RoActemra μόνοι σας. Οι γονείς και οι φροντιστές θα εκπαιδευτούν στον τρόπο χορήγησης της ένεσης RoActemra στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν οι ίδιοι να πραγματοποιήσουν την ένεση, όπως τα παιδιά.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης μόνοι σας στον εαυτό σας ή σε κάποιο παιδί ασθενή που φροντίζετε. Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση RoActemra από την κανονική

Δεδομένου ότι το RoActemra χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Εάν ένας ενήλικας με ΡΑ ή ΓΚΑ ή ένα παιδί ή έφηβος με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το RoActemra ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας.

- Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.
- Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά ανά 2 εβδομάδες σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε τη δόση σας σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του RoActemra, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ένα παιδί ή ένας έφηβος με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το RoActemra ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό. Σημειώνετε την επόμενη δόση.

- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.

- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του RoActemra, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το RoActemra

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το RoActemra μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του RoActemra.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: *Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα*

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
- πόνος στο στομάχι

Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας:

Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 1000 άτομα

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με το γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν:**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές είναι σπάνιες: μπορεί να επηρεάζουν 1 στα 10 άτομα ή περισσότερα

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες

- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρα αλλεργική αντίδραση (αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10000 άτομα

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος
- ηπατική ανεπάρκεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA είναι γενικά παρόμοιες με αυτές σε ενήλικες. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το RoActemra

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C- 8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να τις προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 5 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δε χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας, δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RoActemra

- Η δραστική ουσία είναι το tocilizumab.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab σε 0,9 mL .
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-Αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθειονίνη, Πολυσορβικό 80 και Ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το RoActemra περιέχει πολυσορβικό»).

Εμφάνιση του RoActemra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το RoActemra είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό.

Το RoActemra διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα των 0,9 mL, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος tocilizumab για ένεση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 προγεμισμένες σύριγγες με πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 2 474 5444

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
(Βλ. Ιρλανδία)

Danmark
Roche Pharmaceuticals 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
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

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

Τι πρέπει να γνωρίζω σχετικά με την ασφαλή χρήση των προγεμισμένων σύριγγών RoActemra;

Είναι σημαντικό να διαβάσετε, να κατανοήσετε και να ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες ώστε εσείς και το άτομο που σας περιθάλπει να χρησιμοποιείτε σωστά τη σύριγγα του RoActemra. Οι εν λόγω οδηγίες δεν αντικαθιστούν την εκπαίδευση από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να σας δείξει τον σωστό τρόπο παρασκευής και ένεσης πριν από την πρώτη χρήση της σύριγγας του RoActemra. Απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης τυχόν ερωτήσεις που μπορεί να έχετε. Μην αποπειραθείτε να χορηγήσετε την ένεση μέχρι να βεβαιωθείτε ότι έχετε καταλάβει τον τρόπο χρήσης της σύριγγας του RoActemra.

Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης το συνοδευτικό φυλλάδιο ασθενούς της σύριγγας του RoActemra για τις σημαντικότερες πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με το φάρμακο. Είναι σημαντικό να εξακολουθεί να σας παρακολουθεί πάροχος υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του RoActemra.

Σημαντικές πληροφορίες:

- Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα, εάν φαίνεται ότι έχει φθαρεί
- Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν είναι θαμπό, θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίτια
- Μην αποσυνδέετε τη σύριγγα σε καμία περίπτωση
- Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμος(η) να πραγματοποιήσετε την ένεση
- Μην κάνετε τη ένεση διαπερνώντας τα ρούχα που καλύπτουν το δέρμα
- Μην επαναχρησιμοποιείτε ποτέ την ίδια σύριγγα
- Μην αγγίζετε τις ακίδες που θέτουν σε λειτουργία τη σύριγγα καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στη σύριγγα

Φύλαξη

Κρατάτε τη σύριγγα του RoActemra και όλα τα φάρμακα σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Φυλάσσετε πάντα τη σύριγγα στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C -8°C. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί για συνολικό διάστημα μέχρι 2 εβδομάδων σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C, αλλά όχι για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από την αρχική ημερομηνία λήξης (EXP). Σημειώστε τη σχετική ημερομηνία στο κουτί. Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει πάντα να φυλάσσεται στο κουτί. Προστατεύετε τη σύριγγα από το να παγώσει και το φως. Διατηρείστε τις σύριγγες στεγνές.

Μέρη προγεμισμένης σύριγγας

Ακίδες λειτουργίας (Μην αγγίζετε καθώς αυτό μπορεί να απλευθερώσει πρόωρα το περιβλήμα της βελόνας)

Πριν τη χρήση:



Μετά τη χρήση:



Θα χρειαστείτε τα ακόλουθα για να χορηγήσετε την ένεσή σας:

Περιλαμβάνονται στο κουτί:

- Προγεμισμένη σύριγγα

Δεν περιλαμβάνονται στο κουτί:

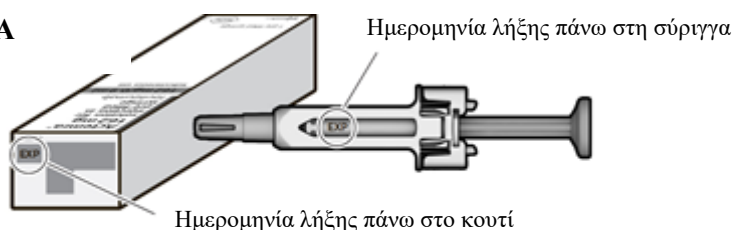
- Επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα
 - Αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα
 - Ανθεκτικός στα τρυπήματα περιέκτης ή περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων για την ασφαλή απόρριψη του καλύμματος της βελόνας και της χρησιμοποιημένης σύριγγας
- Σημείο προετοιμασίας των προμηθειών σας:

- **Βρείτε μία καλά φωτιζόμενη, καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως είναι ένα τραπέζι.**

Βήμα 1. Ελέγξτε οπτικά τη σύριγγα

- Βγάλτε το κουτί που περιέχει τη σύριγγα από το ψυγείο και ανοίξτε το κουτί. Μην αγγίζετε τις ακίδες λειτουργίας στη σύριγγα καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στη σύριγγα.
- Βγάλτε τη σύριγγα από το κουτί και ελέγξτε την οπτικά, ελέγχοντας παράλληλα το φάρμακο στη σύριγγα. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα και το φάρμακο είναι ασφαλή για χρήση.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί και τη σύριγγα (βλέπε Εικόνα Α) για να διασφαλίσετε ότι δεν έχει παρέλθει (λήξει). Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα και το φάρμακο είναι ασφαλή για χρήση.

Εικ. Α



Απορρίψτε τη σύριγγα και μην τη χρησιμοποιείτε, εάν:

- το φάρμακο είναι θολό
- το φάρμακο περιέχει σωματίδια
- το χρώμα του φαρμάκου είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός άχρωμο έως κιτρινωπό
- οποιοδήποτε μέρος της σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί

Βήμα 2. Αφήστε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου

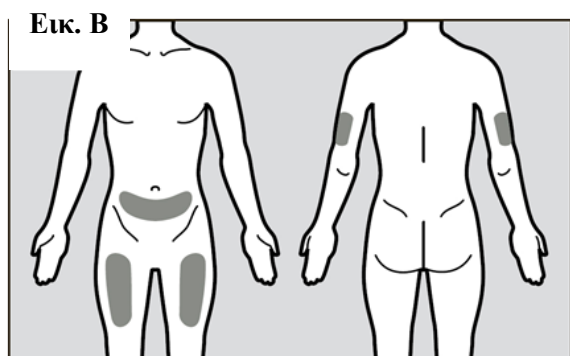
- Μην αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας στη σύριγγά σας μέχρι το Βήμα 5. Πρόωρη απομάκρυνση του καπακιού της βελόνας μπορεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μπλοκάρει τη βελόνα.
 - Τοποθετήστε τη σύριγγα σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου 18°C – 28°C για περίπου 25-30 λεπτά μέχρι να ζεσταθεί. Εάν δεν αφήσετε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση, και μπορεί να είναι δύσκολο να πιέσετε το έμβολο.
 - Μην θερμάνετε τη σύριγγα με κανένα άλλο τρόπο.

Βήμα 3. Πλύνετε τα χέρια σας

- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 4. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

- Τα συνιστώμενα σημεία της ένεσης είναι το μπροστινό και το μεσαίο τμήμα των μηρών σας και το κάτω μέρος της κοιλιάς στην περιοχή κάτω από τον αφαλό, εξαιρουμένης της περιοχής διαμέτρου 5 εκατοστών περιμετρικά του αφαλού. (Βλέπε Εικόνα Β)
- Εάν χορηγεί την ένεση ένα άτομο που φροντίζει τον ασθενή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί, επίσης, η εξωτερική περιοχή του μπράτσου. (Βλέπε Εικόνα Β)

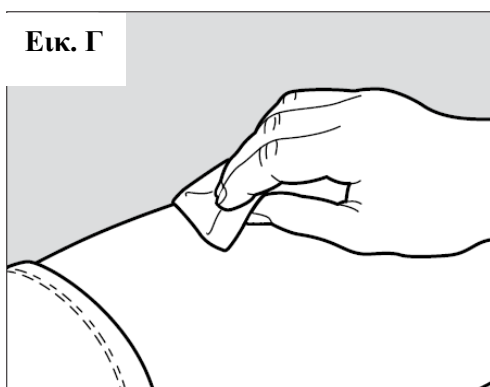


Μπροστά

Πίσω

■ = σημεία της ένεσης

- Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον τρία εκατοστά από την περιοχή που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση.
- Μην κάνετε την ένεση σε περιοχές που θα μπορούσαν να ερεθιστούν από ζώνη ή ζωνάρι. Μην κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, εκχυμώσεις ή περιοχές, στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.
- Καθαρίστε την περιοχή που επιλέξατε για να πραγματοποιήσετε την ένεση χρησιμοποιώντας επίθεμα με οινόπνευμα (Βλέπε Εικόνα Γ) για να μειώσετε τον κίνδυνο λοίμωξης.



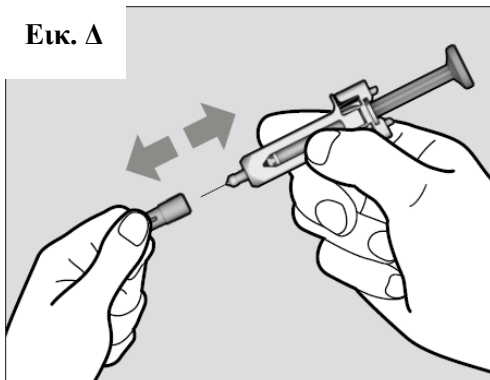
- Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει για περίπου 10 δευτερόλεπτα.
- Προσέξτε να μην αγγίξετε την περιοχή που καθαρίσατε πριν από τη χορήγηση της ένεσης. Μην αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή.

Βήμα 5. Αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας

- Μην κρατάτε τη σύριγγα από το έμβολο όταν αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας.
- Κρατάτε σταθερά το περίβλημα της βελόνας της σύριγγας με το ένα χέρι και τραβήξτε το καπάκι της βελόνας με το άλλο χέρι. (Βλέπε Εικόνα Δ). Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας, θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του ατόμου

που σας φροντίζει ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.

Εικ. Δ



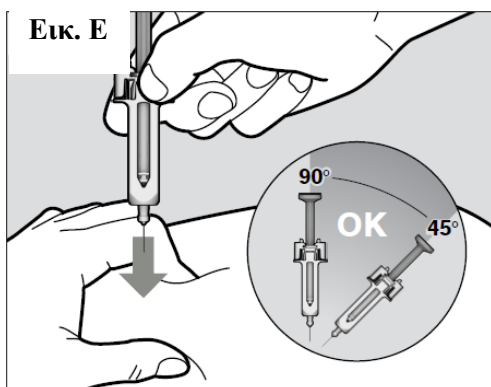
- Μην αγγίζετε τη βελόνα ή μην την αφήσετε να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.
- Μπορεί να υπάρχει μια μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα RoActemra. Δεν χρειάζεται να την αφαιρέσετε.
- Μπορεί να δείτε μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό.
- Απορρίψτε το καπάκι της βελόνας στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μόλις αφαιρεθεί το καπάκι της βελόνας.

- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 5 λεπτά από την απομάκρυνση του καπακιού, η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, και πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα σύριγγα. Εάν το καπάκι της βελόνας απομακρύνεται για περισσότερα από 5 λεπτά, μπορεί να είναι πιο δύσκολο να πραγματοποιηθεί μία ένεση καθώς το φάρμακο μπορεί να στεγνώσει και η βελόνα να μπλοκάρει.
- Μην επανασυνδέσετε ποτέ το καπάκι της βελόνας μετά από την αφαίρεσή του.

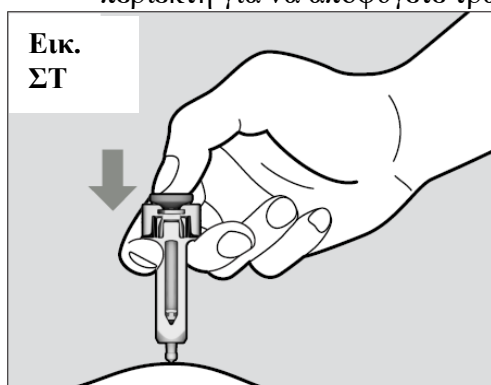
Βήμα 6. Χορηγήστε την ένεση

- Κρατήστε τη σύριγγα άνετα στο χέρι σας.
- Για να βεβαιωθείτε ότι η βελόνα μπορεί να εισαχθεί σωστά κάτω από το δέρμα, ανασηκώστε μία δίπλωση χαλαρού δέρματος στο καθαρό σημείο της ένεσης με το ελεύθερο χέρι σας. Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε το δέρμα για να διασφαλίσετε ότι πραγματοποιείτε την ένεση κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό) αλλά όχι βαθύτερα (στον μυ). Η ένεση στον μυ θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση.
- Μην κρατάτε ή πιέζετε το έμβολο ενώ εισάγεται η βελόνα στο δέρμα.
- Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° έως 90° με γρήγορη, σταθερή κίνηση. (Βλέπε Εικόνα Ε).

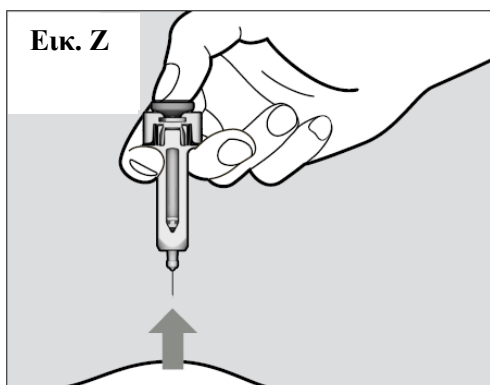


Είναι σημαντικό να επιλέξετε τη σωστή γωνία για να διασφαλίσετε ότι η φαρμακευτική αγωγή παρέχεται κάτω από το δέρμα (στο λιπώδη ιστό), διαφορετικά η ένεση θα είναι επώδυνη και η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μην δράσει.

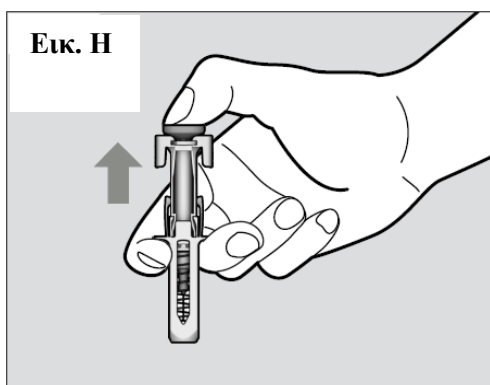
- Στη συνέχεια, κρατήστε τη σύριγγα σταθερή στη θέση της και απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα.
- Ενέστε αργά όλο το φάρμακο πιέζοντας απαλά όλο το έμβολο προς τα κάτω. (Βλέπε Εικόνα ΣΤ). Πρέπει να πιέσετε μέχρι τέλους το έμβολο προς τα κάτω για να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει την πλήρη δόση της φαρμακευτικής αγωγής και για να διασφαλίσετε ότι οι ακίδες λειτουργίας είναι πλήρως πιεσμένες στο πλάι. Εάν το έμβολο δεν είναι πλήρως πιεσμένο, το περίβλημα της βελόνας δεν θα εκταθεί ώστε να καλύψει τη βελόνα κατά την αφαίρεσή της. Εάν η βελόνα δεν είναι καλυμμένη προχωρήστε προσεκτικά, και τοποθετήστε τη σύριγγα στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη για να αποφύγετε τραυματισμό με τη βελόνα.



- Όταν θα έχετε πιέσει όλο το έμβολο προς τα κάτω, συνεχίστε να το πιέζετε για να διασφαλίσετε ότι έχει ενεθεί όλο το φάρμακο πριν απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα.
- Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο προς τα κάτω όσο τραβάτε τη βελόνα από το δέρμα στην ίδια γωνία με αυτή στην οποία το τοποθετήσατε. (Βλέπε Εικόνα Ζ)
- Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας, δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα (ξεκινώντας ξανά από το Βήμα 2). Εάν αντιμετωπίζετε ακόμα δυσκολία, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον πάροχό σας υγειονομικής περίθαλψης.



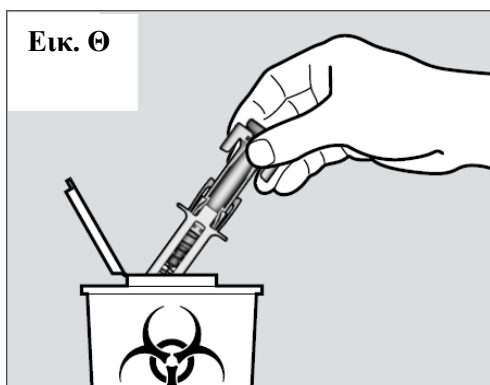
- Μόλις η βελόνα έχει αφαιρεθεί πλήρως από το δέρμα, μπορείτε να απελευθερώσετε το έμβολο, επιτρέποντας στο περίβλημα της βελόνας να προστατεύσει τη βελόνα. (Βλέπε Εικόνα Η)



- Εάν βλέπετε σταγόνες αίμα στο σημείο της ένεσης, μπορείτε να πιέσετε το σημείο της ένεσης για 10 περίπου δευτερόλεπτα με ένα αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα.
- Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 7. Απορρίψτε τη σύριγγα

- Μην προσπαθήσετε να καλύψετε πάλι τη σύριγγα.
- Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες στον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Ζητήστε πληροφορίες από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τα σημεία από τα οποία μπορείτε να προμηθευτείτε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων ή σχετικά με τα άλλα είδη ανθεκτικού στα τρυπήματα περιέκτη που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε για να απορρίψετε με ασφάλεια τις χρησιμοποιημένες σας σύριγγες, εάν δεν έχετε. (Βλέπε Εικόνα Θ)



Ζητήστε από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης οδηγίες σχετικά με τον σωστό τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών. Μπορεί να υπάρχουν τοπικές ή κρατικές διατάξεις σχετικά με τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών.

Μην απορρίπτετε χρησιμοποιημένες σύριγγες ή τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη στα οικιακά απορρίμματα και μην τις ανακυκλώνετε.

- Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας.
- Κρατάτε πάντα τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη σε σημείο που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (επίσης, γνωστή ως «αναφυλαξία», όταν πρόκειται για έντονη αντίδραση)

Εάν αναπτύξετε συμπτώματα όπως είναι, μεταξύ άλλων το δερματικό εξάνθημα, ο κνησμός, τα ρίγη, το οίδημα του προσώπου, των χειλών, της γλώσσας ή του φάρυγγα, ο πόνος στον θώρακα, ο συριγγμός, η δυσκολία κατά την αναπνοή ή την κατάποση, ή το αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας οποιαδήποτε στιγμή ενώ δεν βρίσκεστε στην κλινική κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση του RoActemra, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως περίθαλψη για την αντιμετώπιση της επείγουσας κατάστασης.

Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τον πρώιμο εντοπισμό και τη θεραπεία για τον περιορισμό του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης

Να βρίσκεστε σε εγρήγορση για τα πρώτα σημεία λοίμωξης, όπως είναι τα εξής:

- σωματικά άλγη, πυρετός, ρίγη
- βήχας, θωρακική δυσφορία/σφίξιμο, δύσπνοια
- ερυθρότητα, καύσος, μη συνηθισμένο πρήξιμο του δέρματος ή των αρθρώσεων
- κοιλιακό άλγος/ευαισθησία και/ή αλλαγή στη λειτουργία των εντέρων

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας και αναζητήστε ιατρική συμβουλή χωρίς καθυστέρηση εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αρχίσει να εμφανίζετε λοίμωξη.

Εάν έχετε ανησυχίες ή ερωτήσεις σχετικά με τη σύριγγα, επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη πένα tocilizumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το RoActemra.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το RoActemra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RoActemra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το RoActemra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του

Το RoActemra περιέχει τη δραστική ουσία tocilizumab, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το RoActemra χρησιμοποιείται στη θεραπεία:

- **ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ)**, μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
- **ενηλίκων με σοβαρή, ενεργή και προϋούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)**, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη

Το RoActemra συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το RoActemra έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Το RoActemra χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

- **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)**, η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το RoActemra μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του RoActemra στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ΓΚΑ.

- **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 12 ετών και άνω, με ενεργή συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)**, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς επίσης πυρετό και εξάνθημα.

Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

- **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 12 ετών και άνω, με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)**. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.

Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής ΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Μην χρησιμοποιήσετε το RoActemra

- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίζει αλλεργία στο tocilizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας πάσχει από ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε ένα γιατρό. Μην χρησιμοποιήσετε το RoActemra.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το RoActemra.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

- Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του RoActemra.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοιμώξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το RoActemra μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το RoActemra. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε το γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το RoActemra, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με RoActemra. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε RoActemra.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
- Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση αίματος πριν λάβετε το RoActemra, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δε συνιστάται η χρήση της προγεμισμένης πέννας RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Το RoActemra δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ με βάρος κάτω των 10 kg.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων** (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να του χορηγηθεί RoActemra.

Άλλα φάρμακα και RoActemra

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Το RoActemra μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
- αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- θεοφυλλίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- βαρφαρίνη ή rhenprocoumon, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος
- φαινυτοΐνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σπασμών
- κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης οργάνων
- βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το RoActemra δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συστηματική ΝΙΑ), της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ) ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί RoActemra και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το RoActemra περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το RoActemra περιέχει πολυσорβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,18 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε 162 mg/0,9 mL PFS που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ή το παιδί σας έχει γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Η συνιστώμενη δόση

Η δόση για όλους τους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Έφηβοι με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), μία φορά κάθε εβδομάδα

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών κάτω των 12 ετών.

Έφηβοι με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), **μία φορά κάθε 3 εβδομάδες**
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), **μία φορά κάθε 2 εβδομάδες**.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών κάτω των 12 ετών.

Το RoActemra χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του RoActemra. Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνοι σας την ένεση του RoActemra. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του RoActemra μόνοι σας. Οι γονείς και οι φροντιστές θα εκπαιδευτούν στον τρόπο χορήγησης της ένεσης RoActemra στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν οι ίδιοι να πραγματοποιήσουν την ένεση.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης μόνοι σας στον εαυτό σας ή σε κάποιο έφηβο ασθενή που φροντίζετε. Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση RoActemra από την κανονική

Δεδομένου ότι το RoActemra χορηγείται σε μία προγεμισμένη πένα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Εάν ένας ενήλικας με ΡΑ ή ΓΚΑ ή ένας έφηβος με συστηματική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το RoActemra ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας.

- Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

- Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά ανά δύο εβδομάδες σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε ανά μία εβδομάδα ή μία φορά ανά δύο εβδομάδες και παρέλθουν περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του RoActemra, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν ένας έφηβος με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το RoActemra ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό. Σημειώνετε την επόμενη δόση.

- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στη χορήγηση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του RoActemra, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το RoActemra

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το RoActemra μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του RoActemra.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
- πόνος στο στομάχι

Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας

Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1000 άτομα

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με το γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στα 10 άτομα ή περισσότερα

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 100 άτομα

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 σε κάθε 1000 άτομα

- Σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρα αλλεργική αντίδραση (αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 10000 άτομα

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος

- ηπατική ανεπάρκεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ είναι γενικά παρόμοιες με αυτές σε ενήλικες. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το RoActemra

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης πέννας και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C -8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες πέννες στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να τις προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης πέννας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Η πένα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 3 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη πένα δε χρησιμοποιείται εντός 3 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη πένα.

Εάν ο δείκτης μοβ χρώματος δεν κινείται αφού έχετε πιέσει το κουμπί ενεργοποίησης, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη πένα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη. **Μην επιχειρείτε** να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη πένα. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RoActemra

- Η δραστική ουσία είναι το tocilizumab.
- Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 162 mg tocilizumab σε 0,9 mL.

- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-Αργινίνη/L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθιονίνη, Πολυσορβικό 80 και Ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το RoActemra περιέχει πολυσορβικά»).

Εμφάνιση του RoActemra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το RoActemra είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό.

Το RoActemra διατίθεται ως προγεμισμένη πένα των 0,9 mL, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος tocilizumab για ένεση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 προγεμισμένες πένες με πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες πένες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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 2 474 5444

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(Βλ.Ιρλανδία)

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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

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

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 Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

Τι πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με την ασφαλή χρήση της προγεμισμένης πέννας RoActemra(ACTPen).

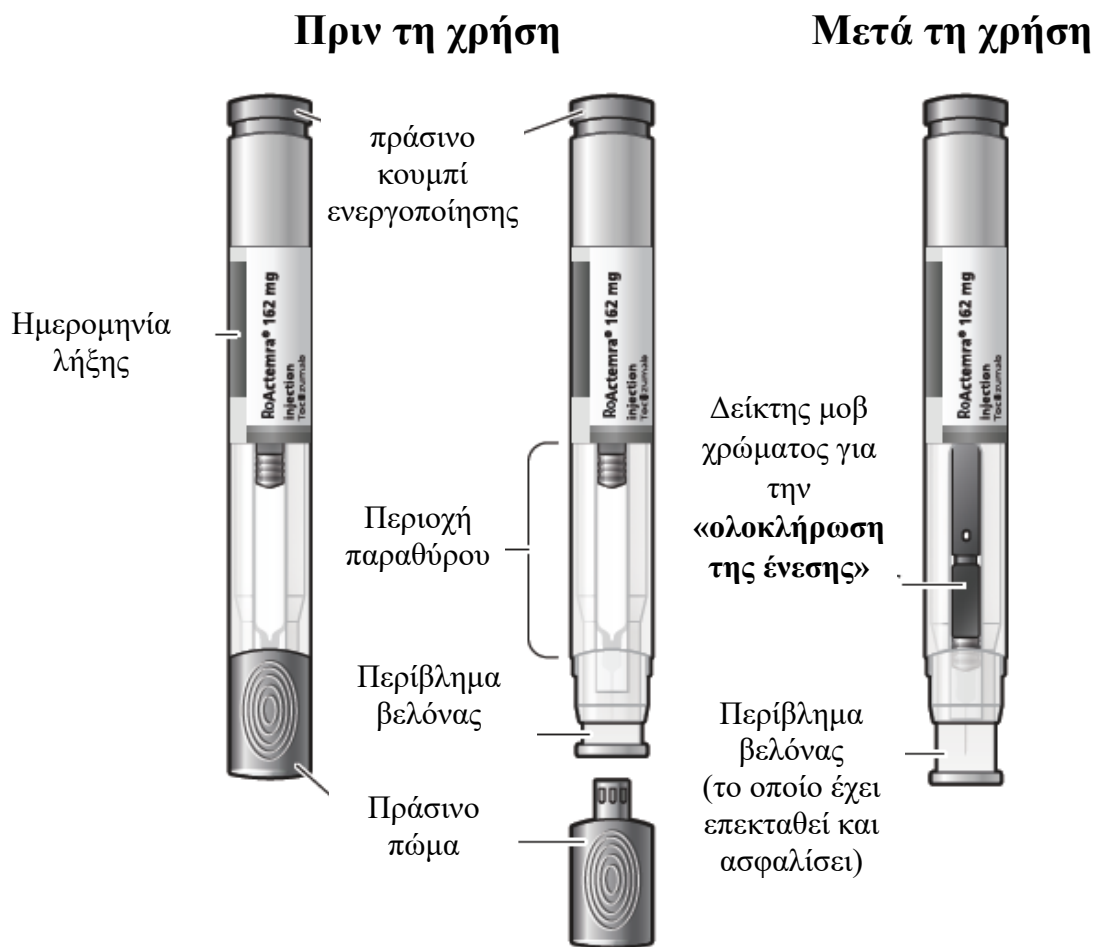
Πρέπει να διαβάσετε και να τηρείτε τις οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν την προγεμισμένη πένα RoActemra προτού ξεκινήσετε να την χρησιμοποιείτε και κάθε φορά που σας συνταγογραφείται εκ νέου. Πριν από την πρώτη χρήση της προγεμισμένης πέννας του RoActemra, διασφαλίστε ότι ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα σας δείξει τον σωστό τρόπο χρήσης της.

Σημαντικό: Φυλάσσετε τις μη χρησιμοποιημένες προγεμισμένες πέννες στο αρχικό κουτί και διατηρείτε τις στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. **Μην** καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα μπορεί να αποθηκευτεί για συνολικό διάστημα μέχρι 2 εβδομάδων σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30 °C, αλλά όχι για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από την αρχική ημερομηνία λήξης (EXP). Σημειώστε τη σχετική ημερομηνία στο κουτί. Διατηρείτε πάντα τις προγεμισμένες πέννες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως και την υγρασία.

- Μην αφαιρείτε το καπάκι της προγεμισμένης πέννας μέχρι να είστε έτοιμος(η) να πραγματοποιήσετε την ένεση RoActemra.
- Μην αποσυνδέετε την προγεμισμένη πένα οποιαδήποτε στιγμή.
- Μην επαναχρησιμοποιείτε την ίδια προγεμισμένη πένα.
- Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη πένα διαπερνώντας τα ρούχα.
- Μην αφήνετε την προγεμισμένη πένα χωρίς επιτήρηση.
- Φυλάσσετε σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μέρη προγεμισμένης πέννας RoActemra (Βλ. **Εικόνα Α**).



Εικόνα Α

Υλικά που απαιτούνται για την πραγματοποίηση της ένεσης με την προγεμισμένη πένα RoActemra (Βλ. Εικόνα Β):

- 1 Προγεμισμένη πένα RoActemra
- 1 Επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα
- 1 Αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα
- 1 Ανθεκτικός στα τρυπήματα περιέκτης ή περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων για την ασφαλή απόρριψη του καπακιού της προγεμισμένης πέννας και της χρησιμοποιημένης προγεμισμένης πέννας (βλ. **Βήμα 4 «Απόρριψη της προγεμισμένης πέννας»**)



Εικόνα Β

Βήμα 1. Προετοιμασία για την πραγματοποίηση της ένεσης RoActemra

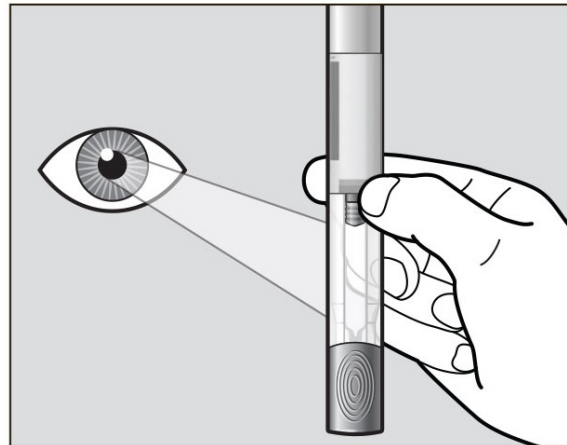
Βρείτε έναν άνετο χώρο με καθαρή, επίπεδη επιφάνεια εργασίας.

- Βγάλτε το κουτί που περιέχει την προγεμισμένη πένα από το ψυγείο.
- Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά, ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι είναι κατάλληλα σφραγισμένο. **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη πένα εάν το κουτί φαίνεται ότι είναι ήδη ανοιγμένο.
- Βεβαιωθείτε ότι το κουτί της προγεμισμένης πέννας δεν έχει καταστραφεί. **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη πένα RoActemra, εάν το κουτί φαίνεται να έχει καταστραφεί.
- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί της προγεμισμένης πέννας. Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη πένα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, καθώς η χρήση της ενδέχεται να μην είναι ασφαλής.
- Ανοίξτε το κουτί και αφαιρέστε 1 προγεμισμένη πένα RoActemra μίας χρήσης από το κουτί.
- Επανατοποθετήστε στο ψυγείο τυχόν προγεμισμένες πέννες που υπάρχουν στο κουτί.
- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης επάνω στην προγεμισμένη πένα RoActemra (Βλ. Εικόνα Α). Μη** τη χρησιμοποιείτε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, καθώς η χρήση της ενδέχεται να μην είναι ασφαλής. Εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη πένα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα.
- **Βεβαιωθείτε ότι η προγεμισμένη πένα δεν είναι κατεστραμμένη. Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη πένα εάν φαίνεται ότι έχει καταστραφεί ή σε περίπτωση τυχαίας πτώσης της.
- Τοποθετήστε την προγεμισμένη πένα σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια και αφήστε την για 45 λεπτά ώστε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν δεν αφήσετε την προγεμισμένη πένα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση και να απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος για να κάνετε την ένεση.

- **Μην** επισπεύδετε τη διαδικασία θέρμανσης με κανένα άλλο τρόπο, όπως με τη χρήση φούρνου μικροκυμάτων ή την τοποθέτηση της προγεμισμένης πένα σε ζεστό νερό.
- **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη πένα να θερμανθεί στο άμεσο ηλιακό φως.

Μην αφαιρείτε το πράσινο πώμα ενώ έχετε αφήσει την προγεμισμένη πένα RoActemra να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

- Κρατήστε την προγεμισμένη πένα RoActemra με το πράσινο καπάκι στραμμένο προς τα κάτω (**Βλ. Εικόνα Γ**).



Εικόνα Γ

- Ελέγξτε τη διαυγή περιοχή παραθύρου. Ελέγξτε το υγρό στην προγεμισμένη πένα RoActemra (**Βλ. Εικόνα Γ**). Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο. **Μην** ενίετε το RoActemra εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο, ή περιέχει σβώλους ή σωματίδια, καθώς η χρήση του ενδέχεται να μην είναι ασφαλής. Απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη πένα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα.
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

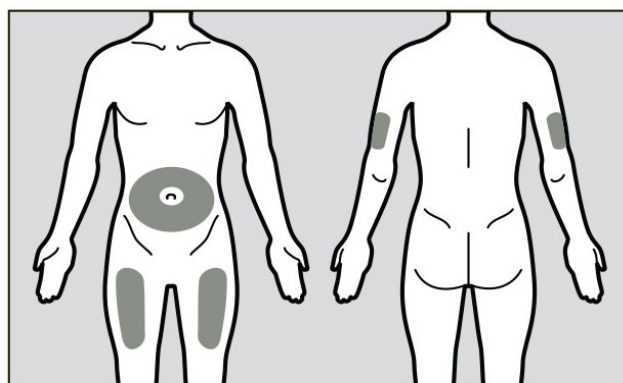
Βήμα 2. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

Επιλέξτε ένα σημείο ένεσης

- Τα συνιστώμενα σημεία της ένεσης είναι το μπροστινό τμήμα των μηρών σας ή η κοιλιά, εξαιρουμένης της περιοχής διαμέτρου 5 εκατοστών περιμετρικά του αφαλού (**Βλ. Εικόνα Δ**).
- Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η εξωτερική περιοχή του μπράτσου, μόνο εφόσον η ένεση χορηγείται από φροντιστή. **Μην** επιχειρείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση στην περιοχή του μπράτσου (**Βλ. Εικόνα Δ**).

Εναλλαγή των σημείων της ένεσης

- Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 2,5 εκατοστά από την περιοχή που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση.
- **Μην** κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, εκχυμώσεις ή περιοχές, στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.



μπροστά

πίσω



=

σημεία ένεσης

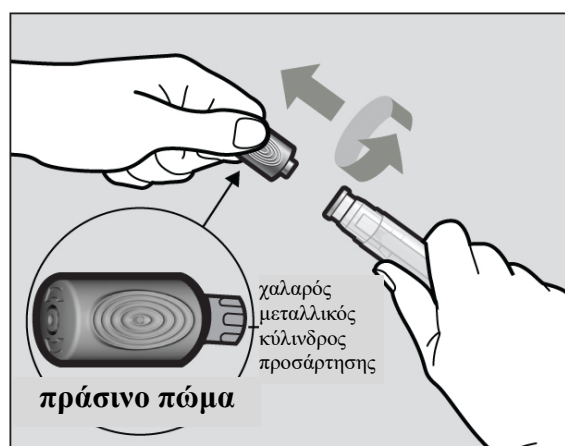
Εικόνα Δ

Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

- Καθαρίστε την περιοχή της ένεσης με κυκλικές κινήσεις χρησιμοποιώντας επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα και αφήστε το να στεγνώσει για να μειώσετε τον κίνδυνο λοίμωξης. **Μην** αγγίζετε την περιοχή της ένεσης πριν από τη χορήγηση της ένεσης.
- **Μην** αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή.

Βήμα 3. Χορήγηση του RoActemra

- Κρατήστε την προγεμισμένη πένα RoActemra σταθερά με το ένα χέρι. Περιστρέψτε και αφαιρέστε το πράσινο καπάκι με το άλλο χέρι (**Βλ. Εικόνα Ε**). Το πράσινο καπάκι περιέχει έναν χαλαρό μεταλλικό κύλινδρο προσάρτησης.
- Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το πράσινο καπάκι θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του φροντιστή ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.

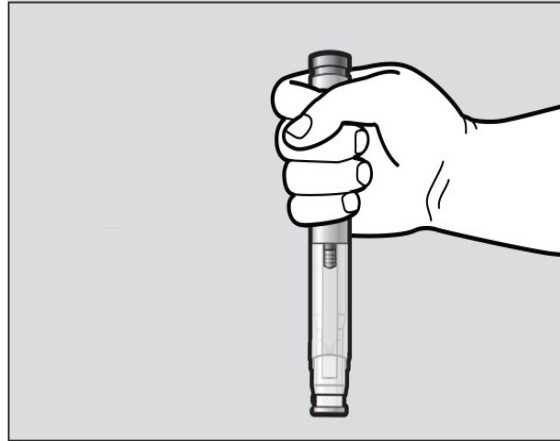


Εικόνα Ε

Σημαντικό: Μην αγγίζετε το περίβλημα της βελόνας, η οποία βρίσκεται στο άκρο της προγεμισμένης πένας κάτω από την περιοχή παραθύρου (βλ. Εικόνα Α), προκειμένου να αποφευχθεί ο τυχαίος τραυματισμός με τη βελόνα.

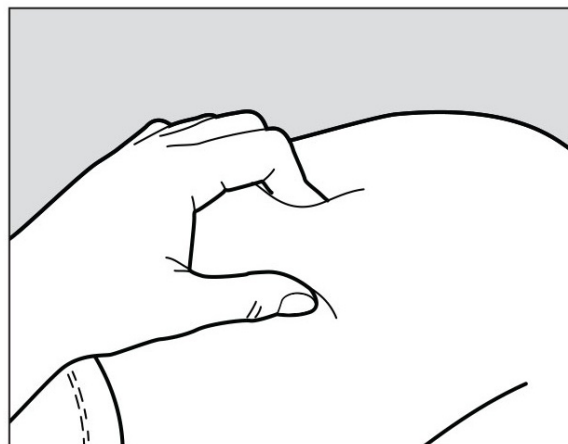
- Απορρίψτε το πράσινο καπάκι σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

- Αφού αφαιρέσετε το πράσινο καπάκι, η προγεμισμένη πένα είναι έτοιμη για χρήση. Εάν η προγεμισμένη πένα δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 3 λεπτά από την αφαίρεση του καπακιού, η προγεμισμένη πένα θα πρέπει να απορριφθεί στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, και πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα προγεμισμένη πένα.
- Μην επανασυνδέσετε ποτέ το πράσινο καπάκι μετά από την αφαίρεσή του.
- Κρατήστε την προγεμισμένη πένα άνετα στο ένα χέρι σας από το πάνω μέρος, έτσι ώστε να μπορείτε να βλέπετε την περιοχή παραθύρου της προγεμισμένης πέννας (**Βλ. Εικόνα ΣΤ**).



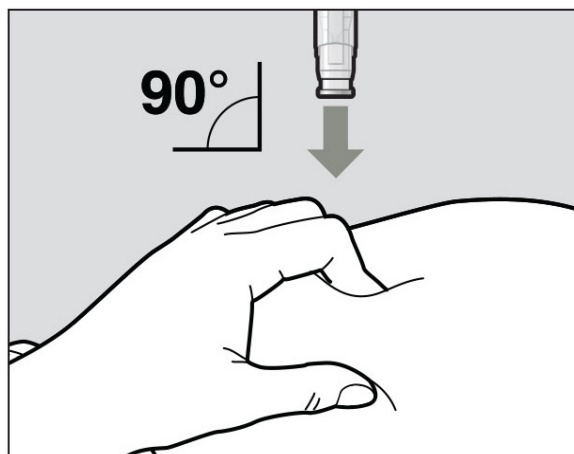
Εικόνα ΣΤ

- Με το ελεύθερο χέρι σας, ανασηκώστε απαλά μία διπλώση δέρματος στο σημείο που καθαρίζετε, για να προετοιμάσετε μια σταθερή θέση ένεσης (**Βλ. Εικόνα Ζ**). Για τη σωστή ενεργοποίηση της προγεμισμένης πέννας, απαιτείται μια σταθερή θέση ένεσης.
- Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε το δέρμα για να διασφαλίσετε ότι πραγματοποιείτε την ένεση κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό) αλλά όχι βαθύτερα (στον μυ). Η ένεση στον μυ θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση.



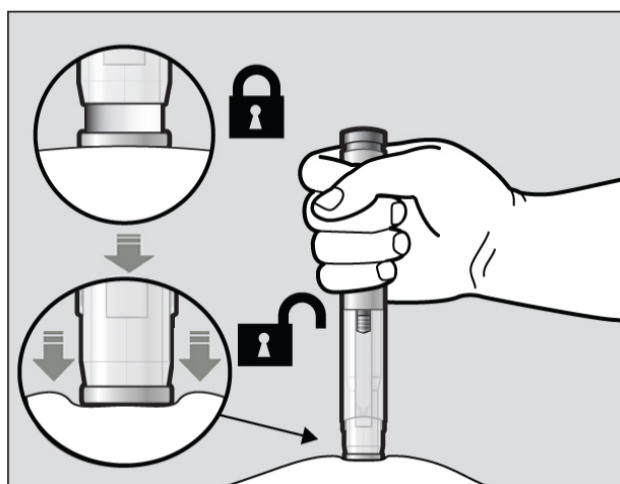
Εικόνα Ζ

- **Μην** πιέζετε ακόμη το πράσινο κουμπί ενεργοποίησης.
- Τοποθετήστε το περίβλημα βελόνας της προγεμισμένης πέννας επάνω στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία 90° (**Βλ. Εικόνα Η**).
- Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε τη σωστή γωνία για να διασφαλίσετε ότι το φάρμακο χορηγείται κάτω από το δέρμα (στο λιπώδη ιστό), διαφορετικά η ένεση θα είναι επώδυνη και η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μην δράσει.



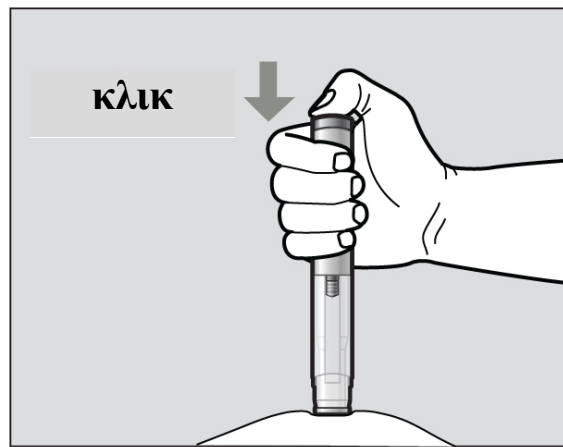
Εικόνα Η

- Για να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα, πρέπει πρώτα να απασφαλίσετε το πράσινο κουμπί ενεργοποίησης.
- Για να το απασφαλίσετε, πιέστε σταθερά την προγεμισμένη πένα επάνω στο ανασηκωμένο δέρμα έως ότου το περίβλημα βελόνας πιεστεί εντελώς **(Βλ. Εικόνα Θ)**.



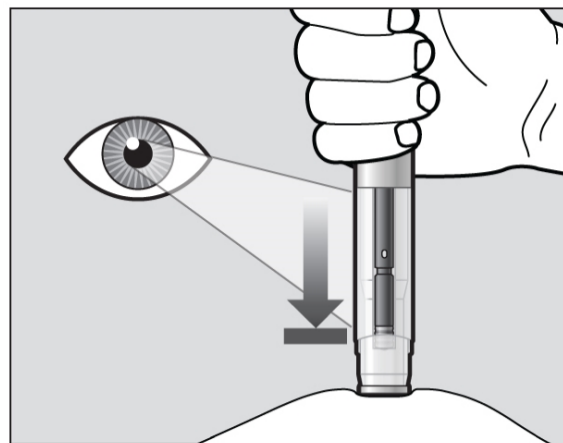
Εικόνα Θ

- Συνεχίστε να πιέζετε προς τα κάτω το περίβλημα της βελόνας.
- Εάν δεν πιέζετε πλήρως το περίβλημα της βελόνας επάνω στο δέρμα, το πράσινο κουμπί ενεργοποίησης δεν θα λειτουργήσει.
- Συνεχίστε να ανασηκώνετε το δέρμα ενώ κρατάτε την προγεμισμένη πένα στη θέση της.
- Πιέστε το πράσινο κουμπί ενεργοποίησης για την έναρξη της ένεσης. Η έναρξη της ένεσης υποδεικνύεται από έναν χαρακτηριστικό ήχο (κλικ). Κρατάτε πατημένο το πράσινο κουμπί και συνεχίστε να πιέζετε σταθερά την προγεμισμένη πένα επάνω στο δέρμα **(Βλ. Εικόνα Ι)**. Εάν δεν μπορείτε να ξεκινήσετε τη χορήγηση της ένεσης, θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του ατόμου που σας φροντίζει ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.



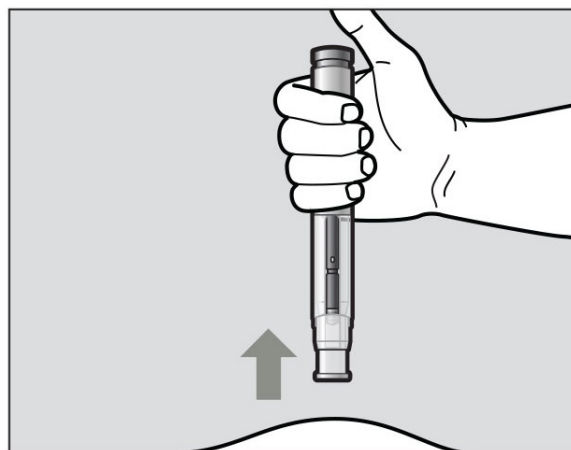
Εικόνα I

- Ο δείκτης μοβ χρώματος θα μετακινείται κατά μήκος της περιοχής του παραθύρου κατά τη διάρκεια της ένεσης
(Βλ. Εικόνα K).
- Παρακολουθείτε τον δείκτη μοβ χρώματος έως ότου σταματήσει να κινείται, ώστε να διασφαλιστεί ότι χορηγείται η πλήρης δόση του φαρμάκου.



Εικόνα K

- Η ένεση μπορεί να διαρκέσει έως **10 δευτερόλεπτα.**
- Ενδέχεται να ακουστεί ένας δεύτερος ήχος (κλικ) κατά τη χορήγηση της ένεσης, ωστόσο θα πρέπει να συνεχίσετε να πιέζετε σταθερά την προγεμισμένη πένα επάνω στο δέρμα, έως ότου ο δείκτης μωβ χρώματος σταματήσει να κινείται.
- Όταν ο δείκτης μοβ χρώματος έχει σταματήσει να κινείται, απελευθερώστε το πράσινο κουμπί. Ανασηκώστε την προγεμισμένη πένα από το σημείο ένεσης διατηρώντας την σε γωνία 90° προκειμένου να αφαιρέσετε τη βελόνα από το δέρμα. Το περίβλημα της βελόνας θα μετακινηθεί και θα ασφαλίσει σε θέση που καλύπτει τη βελόνα **(Βλ. Εικόνα IB).**



Εικόνα IB

- Ελέγξτε την περιοχή του παραθύρου για να βεβαιωθείτε ότι είναι γεμάτο με τον δείκτη μοβ χρώματος (**Βλ. Εικόνα IB**).
- Εάν η περιοχή παραθύρου δεν είναι γεμάτη με τον δείκτη μωβ χρώματος, τότε:
 - Το περίβλημα της βελόνας ενδέχεται να μην έχει ασφαλίσει. **Μην** αγγίζετε το περίβλημα της βελόνας της προγεμισμένης πένας, καθώς ενδέχεται να τραυματιστείτε με τη βελόνα. Εάν η βελόνα δεν έχει καλυφθεί, τοποθετήστε προσεκτικά την προγεμισμένη πένα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων για να αποφευχθεί τυχόν τραυματισμός με τη βελόνα.
 - Ενδέχεται να μην έχετε λάβει την πλήρη δόση του RoActemra. **Μην** προσπαθήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη πένα. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

Μετά τη χορήγηση της ένεσης

- Ενδέχεται να παρατηρηθεί μικρή αιμορραγία στο σημείο της ένεσης. Μπορείτε να πιέσετε το σημείο της ένεσης με ένα βαμβάκι ή γάζα.
- **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης.
- Εάν είναι απαραίτητο, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο.

Βήμα 4. Απόρριψη της προγεμισμένης πένας.

- Η προγεμισμένη πένα RoActemra δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιηθεί.
- Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη πένα στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (βλ. «**Πώς απορρίπτω τις προγεμισμένες πένες που έχουν χρησιμοποιηθεί;**»)
- **Μην** επανατοποθετείτε το καπάκι στην προγεμισμένη πένα.
- Εάν η ένεση χορηγείται από άλλο άτομο, απαιτείται επίσης να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αφαίρεση και απόρριψη της προγεμισμένης πένας, προκειμένου να αποφευχθεί ο τυχόν τραυματισμός με τη βελόνα και η μετάδοση λοιμώξεων.

Πώς απορρίπτω τις προγεμισμένες πένες που έχουν χρησιμοποιηθεί;

- Απορρίπτετε την χρησιμοποιημένη προγεμισμένη πένα RoActemra και το πράσινο καπάκι σε περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά τη χρήση (**Βλ. Εικόνα IΓ**).
- **Μην απορρίπτετε (πετάτε) τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη πένα και το πράσινο καπάκι στα οικιακά απορρίμματα και μην τα ανακυκλώνετε.**



Εικόνα ΙΓ

- Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας.
- Κρατάτε πάντα τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη σε σημείο που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα RoActemra και τον περιέκτη απόρριψης σε θέση που δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Καταγράφετε την ένεσή σας

- Καταγράφετε την ημερομηνία, την ώρα και το μέρος του σώματος που πραγματοποιήσατε την ένεση. Μπορεί να είναι χρήσιμο να καταγράφετε τυχόν απορίες ή ανησυχίες που τυχόν έχετε σχετικά με την ένεση, ώστε να μπορείτε να τις απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Εάν έχετε τυχόν απορίες ή ανησυχίες σχετικά με την προγεμισμένη πένα RoActemra, απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που είναι εξουκλειωμένος/η με το RoActemra.