

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun mL di concentrato contiene 20 mg di tocilizumab*

Ciascun flaconcino contiene 80 mg di tocilizumab* in 4 mL (20 mg/mL).

Ciascun flaconcino contiene 200 mg di tocilizumab* in 10 mL (20 mg/mL).

Ciascun flaconcino contiene 400 mg di tocilizumab* in 20 mL (20 mg/mL).

*anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) umana, prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, con pH di 5,9-6,5 e osmolarità di 140-200 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tocilizumab STADA in associazione con metotressato (MTX) è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti Tocilizumab STADA può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Tocilizumab STADA ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.

Tocilizumab STADA è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica.

Tocilizumab STADA è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Tocilizumab STADA può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX. Tocilizumab STADA in combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. Tocilizumab STADA può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, di COVID-19, dell'AIGs o dell'AIGp.

A tutti i pazienti trattati con tocilizumab deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Posologia

Pazienti affetti da AR

La posologia raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo, una volta ogni quattro settimane.

Per i soggetti di peso corporeo superiore a 100 kg, non sono raccomandate dosi superiori a 800 mg per ogni infusione (vedere paragrafo 5.2).

Dosi superiori a 1,2 g non sono state valutate negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1).

Aggiustamenti della dose dovuti ad anormalità di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

- Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte il limite superiore del valore normale (<i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Per aumenti persistenti entro questo intervallo, ridurre la dose di tocilizumab a 4 mg/kg o interrompere tocilizumab fino a che l'alanina aminotransferasi (ALT) o l'aspartato aminotransferasi (AST) non si siano normalizzate Riprendere con 4 mg/kg o 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato.
Da > 3 a 5 volte ULN (confermato da un test ripetuto, vedere paragrafo 4.4).	Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN). Per incrementi persistenti > 3 volte ULN, sospendere tocilizumab.
> 5 volte ULN	Sospendere tocilizumab.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Nei pazienti non precedentemente trattati con tocilizumab, non è raccomandato l'inizio del trattamento

se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/L$.

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^9/L$)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/L$ riprendere tocilizumab alla dose di 4 mg/kg e aumentarla a 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato.
ANC < 0,5	Sospendere tocilizumab.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^3/\mu L$)	Azione
Da 50 a 100	Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica risale a $> 100 \times 10^3/\mu L$ riprendere tocilizumab alla dose di 4 mg/kg e aumentarla a 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato.
< 50	Sospendere tocilizumab.

Pazienti affetti da COVID-19

La posologia raccomandata per il trattamento di COVID-19 è una singola infusione endovenosa di 8 mg/kg della durata di 60 minuti in pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica; vedere paragrafo 5.1. Se i segni o i sintomi clinici peggiorano o non migliorano dopo la prima dose, può essere somministrata un'ulteriore infusione di tocilizumab di 8 mg/kg. L'intervallo tra le due infusioni deve essere di almeno 8 ore.

Nei soggetti di peso corporeo superiore a 100 kg non sono raccomandate dosi superiori a 800 mg per infusione (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di tocilizumab non è raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 che presentano una qualsiasi delle seguenti alterazioni dei valori di laboratorio:

<u>Tipo di esame di laboratorio</u>	<u>Valori di laboratorio</u>	<u>Azione</u>
Enzimi epatici	≥ 10 volte ULN	La somministrazione di tocilizumab non è raccomandata
Conta assoluta dei neutrofili	$< 1 \times 10^9/L$	
Conta piastrinica	$< 50 \times 10^3/\mu L$	

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Pazienti affetti da AIGs

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 2 anni è di 8 mg/kg una volta ogni 2 settimane in pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 12 mg/kg una volta ogni 2 settimane in pazienti di peso inferiore a 30 kg. La dose deve essere calcolata in base al peso corporeo del paziente ad ogni somministrazione. La modificazione della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione regolare del peso corporeo del paziente valutata nel tempo.

La sicurezza e l'efficacia di tocilizumab in formulazione endovenosa nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non sono state stabilite.

Nei pazienti affetti da AIGs si raccomanda di interrompere la somministrazione di tocilizumab in seguito al riscontro delle anomalie nei parametri di laboratorio presenti nelle tabelle sottostanti. Se appropriato, la dose della terapia concomitante con MTX e/o con altri medicinali deve essere modificata o interrotta e tocilizumab deve essere interrotto finché la situazione clinica non è stata rivalutata. Poiché nella AIGs vi sono molte co-morbidità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere tocilizumab per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Per aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere tocilizumab fino a che l'alanina aminotransferasi (ALT) o l'aspartato aminotransferasi (AST) non si siano normalizzate.
Da > 3 a 5 volte ULN	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN).
> 5 volte ULN	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere tocilizumab nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^9/L$)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/L$ riprendere tocilizumab.
ANC < 0,5	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere tocilizumab nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^3/\mu L$)	Azione
Da 50 a 100	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica risale a $> 100 \times 10^3/\mu L$ riprendere tocilizumab.
< 50	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere tocilizumab nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

Non ci sono dati clinici sufficienti per valutare l'impatto di una riduzione della dose di tocilizumab nei pazienti con AIGs che hanno avuto anomalie di laboratorio

I dati disponibili suggeriscono che un miglioramento clinico è stato osservato entro le 6 settimane dall'inizio del trattamento con tocilizumab. Il proseguimento della terapia deve essere considerato con attenzione nei pazienti che non hanno mostrato alcun miglioramento in questo arco di tempo.

Pazienti affetti da AIGp

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 2 anni è di 8 mg/kg una volta ogni 4 settimane in pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 10 mg/kg una volta ogni 4 settimane in pazienti di peso inferiore a 30 kg. La dose deve essere calcolata in base al peso corporeo del paziente ad ogni somministrazione. La modificazione della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione regolare del peso corporeo del paziente valutata nel tempo.

La sicurezza e l'efficacia di tocilizumab in formulazione endovenosa nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non sono state stabilite.

Nei pazienti affetti da AIGp si raccomanda di interrompere la somministrazione di tocilizumab in seguito al riscontro delle anomalie nei parametri di laboratorio presenti nelle tabelle sottostanti. Se appropriato, la dose della terapia concomitante con MTX e/o con altri medicinali deve essere modificata o interrotta e tocilizumab deve essere interrotto finché la situazione clinica non è stata rivalutata. Poiché nella AIGp vi sono molte co-morbidità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere tocilizumab per un'anormalità di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Per aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere tocilizumab fino a che ALT/AST non si siano normalizzate.
Da > 3 a 5 volte ULN	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN).
> 5 volte ULN	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere tocilizumab nell'AIGp per un'anormalità di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^9/L$)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/L$ riprendere tocilizumab.
ANC < 0,5	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere tocilizumab nell'AIGp per un'anormalità di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^3/\mu\text{L}$)	Azione
Da 50 a 100	Modificare la dose di MTX concomitante se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica risale a $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ riprendere tocilizumab.
< 50	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere tocilizumab nell'AIGp per un'anormalità di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della dose di tocilizumab dovuta ad anormalità nei parametri di laboratorio non è stata studiata in pazienti affetti da AIGp.

I dati disponibili suggeriscono che un miglioramento clinico è stato osservato entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento con tocilizumab. Il proseguimento della terapia deve essere considerato con attenzione nei pazienti che non hanno mostrato alcun miglioramento in questo arco di tempo.

Anziani

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio in pazienti anziani di età > 65 anni.

Compromissione renale

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve. Tocilizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2). La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata in questi pazienti.

Compromissione epatica

Tocilizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non si possono quindi fare raccomandazioni sul dosaggio.

Modo di somministrazione

Dopo diluizione, tocilizumab per il trattamento di pazienti affetti da AR, AIGs, AIGp e COVID-19 deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di un'ora.

Pazienti affetti da AR, AIGs, AIGp e COVID-19 di peso ≥ 30 kg

Tocilizumab deve essere diluito fino ad un volume finale di 100 mL con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), iniettabile, sterile, non pirogenica, mediante tecnica asettica.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso < 30 kg

Tocilizumab deve essere diluito fino ad un volume finale di 50 mL con una soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), mediante tecnica asettica.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Se si manifestano segni e sintomi di una reazione correlata a infusione, rallentare o interrompere l'infusione e somministrare subito medicinali/cure di supporto appropriati; vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, gravi, ad eccezione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti affetti da AR, AIGp e AIGs

Infezioni

In pazienti in terapia con agenti immunosoppressivi incluso tocilizumab sono state riportate infezioni gravi e a volte fatali (vedere paragrafo 4.8, Effetti indesiderati). Il trattamento con tocilizumab non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di tocilizumab deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano un'infezione severa, fino a quando questa non risulti controllata (vedere paragrafo 4.8). Gli operatori sanitari devono essere cauti nel considerare l'uso di tocilizumab nei pazienti con una storia di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete e patologia polmonare interstiziale), che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni. Si raccomanda di attuare un monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con trattamenti biologici per AR da moderata a severa, AIGs o AIGp, poiché segni e sintomi di un'inflammazione acuta potrebbero risultare mitigati e potrebbe essere soppressa la reazione di fase acuta. Gli effetti di tocilizumab sulla proteina C reattiva (PCR), sui neutrofili e sui segni e sintomi delle infezioni devono essere considerati quando si valuta un paziente per una potenziale infezione. I pazienti (inclusi bambini più giovani con l'AIGs o l'AIGp che possono essere meno in grado di comunicare i loro sintomi) e i genitori/tutori legali di pazienti affetti da AIGs o AIGp devono essere invitati a contattare immediatamente il medico in presenza di sintomi che indichino un'infezione, in modo da consentire una rapida valutazione e l'istituzione di un trattamento adeguato.

Tubercolosi

Come raccomandato per altre terapie biologiche, prima di iniziare la terapia con tocilizumab i pazienti affetti da AR, AIGs e AIGp devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicobatterica standard prima di assumere tocilizumab. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di risultati falsi negativi dei test cutaneo della tubercolina ed ematico dell'interferone-gamma per l'infezione tubercolare, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se segni/sintomi (ad esempio, tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre moderata), indicativi di infezione tubercolare, si verificano durante o dopo la terapia con tocilizumab.

Riattivazione virale

Riattivazione virale (ad esempio, virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con medicinali biologici per l'AR. Negli studi clinici con tocilizumab, i pazienti risultati positivi allo screening per l'epatite sono stati esclusi.

Complicanze della diverticolite

Eventi di perforazione diverticolare come complicanza di una diverticolite sono stati riportati non comunemente con tocilizumab in pazienti affetti da AR (vedere paragrafo 4.8). Tocilizumab deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite. I pazienti che presentino sintomi potenzialmente indicativi di una diverticolite complicata, quali dolore

addominale, emorragia e/o alterazione inspiegata degli abituali movimenti intestinali associata a febbre, devono essere valutati tempestivamente per poter identificare precocemente una diverticolite che potrebbe essere associata a perforazione gastrointestinale.

Reazioni da ipersensibilità

Gravi reazioni da ipersensibilità sono state riportate in associazione all'infusione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni da ipersensibilità durante precedenti infusioni, sebbene abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Si deve disporre di un trattamento adeguato per l'uso immediato in caso di reazione anafilattica durante il trattamento con tocilizumab. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra severa reazione da ipersensibilità/severa reazione correlata a infusione, la somministrazione di tocilizumab deve essere interrotta immediatamente e tocilizumab deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

Il trattamento con tocilizumab, soprattutto se somministrato in concomitanza con MTX, può associarsi ad incrementi delle transaminasi epatiche; occorre quindi una certa cautela nel considerare il trattamento di pazienti con epatopatia attiva o compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Epatotossicità

Durante il trattamento con tocilizumab sono stati osservati comunemente aumenti transitori o intermittenti, di entità da lieve a moderata, delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.8). Un aumento della frequenza di tali aumenti è stato rilevato quando tocilizumab è stato somministrato in associazione con medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio, MTX). Quando clinicamente indicato, devono essere considerate ulteriori analisi della funzione epatica, inclusa la determinazione della bilirubina.

Durante il trattamento con tocilizumab è stato osservato severo danno epatico da farmaci, tra cui insufficienza epatica acuta, epatite e ittero (vedere paragrafo 4.8). Casi di danno epatico severo si sono verificati tra le 2 settimane e oltre i 5 anni successivi all'inizio del trattamento con tocilizumab. Sono stati riportati casi di insufficienza epatica che hanno comportato il trapianto di fegato. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di danno epatico.

Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con tocilizumab in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti affetti da AR, AIGp e AIGs con ALT o AST al basale > 5 volte ULN, il trattamento non è raccomandato.

Nei pazienti affetti da AR, AIGp e AIGs i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Per le modifiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con tocilizumab, vedere il paragrafo 4.2. Per incrementi di ALT o AST > 3-5 volte ULN, confermati da un test ripetuto, il trattamento con tocilizumab deve essere interrotto.

Anormalità ematologiche

In seguito al trattamento con tocilizumab 8 mg/kg associato a MTX, si sono verificate riduzioni della conta di neutrofili e piastrine (vedere paragrafo 4.8). Ci può essere un rischio maggiore di neutropenia nei pazienti precedentemente trattati con un antagonista del TNF.

Nei pazienti non precedentemente trattati con tocilizumab, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/L$. Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento con tocilizumab in pazienti che presentano una bassa conta di piastrine (cioè conta piastrinica inferiore a $100 \times 10^3/\mu L$). Nei pazienti affetti da AR, AIGs e AIGp che sviluppano una ANC < $0,5 \times 10^9/L$ o una conta piastrinica < $50 \times 10^3/\mu L$, il proseguimento del trattamento non è raccomandato.

Una neutropenia severa può essere associata ad un aumento del rischio di infezioni gravi, sebbene ad

oggi non vi sia stata una chiara associazione tra la riduzione dei livelli dei neutrofili e l'insorgenza di infezioni gravi negli studi clinici con tocilizumab.

Nei pazienti affetti da AR i livelli di neutrofili e piastrine devono essere monitorati 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente secondo gli standard di pratica clinica. Per le modifiche del dosaggio raccomandate in base alla ANC e alla conta piastrinica, vedere il paragrafo 4.2.

Nei pazienti affetti da AIGs e AIGp i livelli di neutrofili e piastrine devono essere monitorati al momento della seconda infusione e successivamente, secondo gli standard di buona pratica clinica, vedere paragrafo 4.2.

Parametri lipidici

Sono stati osservati aumenti nei parametri lipidici, quali colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi nei pazienti trattati con tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti non c'è stato un incremento dell'indice aterogenico, e l'incremento del colesterolo totale ha risposto al trattamento con agenti ipolipemizzanti.

Nei pazienti affetti da AR, AIGs e AIGp i parametri lipidici devono essere valutati a 4-8 settimane dall'inizio della terapia con tocilizumab. Per il trattamento dell'iperlipidemia, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche locali.

Disordini neurologici

I medici devono prestare attenzione alla presenza di sintomi che potenzialmente indichino l'insorgenza di disturbi da demielinizzazione centrale. Non è al momento nota la potenzialità di demielinizzazione centrale associata a tocilizumab.

Tumore maligno

Nei pazienti affetti da AR il rischio di tumore maligno è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di tumore maligno.

Vaccinazioni

Vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con tocilizumab poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica. In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti adulti con artrite reumatoide trattati con tocilizumab e MTX sono stati in grado di produrre una risposta efficace sia al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente che al vaccino tossoide del tetano, paragonabile alla risposta osservata nei pazienti trattati con solo MTX. In tutti i pazienti, in particolare nei soggetti affetti da AIGs e AIGp, prima di iniziare la terapia con tocilizumab, si raccomanda di attuare il programma di vaccinazioni previsto dalle linee guida in vigore sulle vaccinazioni. L'intervallo tra la somministrazione di vaccini vivi e l'inizio della terapia con tocilizumab deve essere conforme alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni in merito agli agenti immunosoppressori.

Rischio cardiovascolare

I pazienti affetti da AR presentano un rischio aumentato di disordini cardiovascolari e nel loro trattamento standard deve rientrare la gestione dei fattori di rischio (quali ipertensione, iperlipidemia).

Associazione con antagonisti del TNF

Non c'è esperienza sull'uso di tocilizumab unitamente agli antagonisti del TNF o ad altri trattamenti biologici per i pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp. L'uso di tocilizumab non è raccomandato in associazione ad altri agenti biologici.

Pazienti affetti da COVID-19

- L'efficacia di tocilizumab nei pazienti affetti da COVID-19 che non presentano livelli elevati di CRP (proteina C reattiva) non è stata stabilita; vedere paragrafo 5.1
- Tocilizumab non deve essere somministrato nei pazienti affetti da COVID-19 che non sono in trattamento con corticosteroidi sistemici poiché un aumento di mortalità non può essere escluso

in questo sottogruppo, vedere paragrafo 5.1

Infezioni

Tocilizumab non deve essere somministrato nei pazienti affetti da COVID-19 che presentano qualsiasi altra infezione attiva severa concomitante. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione nel considerare l'uso di tocilizumab nei pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete e malattia polmonare interstiziale) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni.

Epatotossicità

I pazienti affetti da COVID-19 ricoverati in ospedale possono presentare livelli elevati di ALT o AST. L'insufficienza multiorgano con interessamento del fegato è una nota complicanza di COVID-19 severo. Nel decidere di somministrare tocilizumab si deve soppesare il beneficio potenziale apportato dal trattamento di COVID-19 rispetto ai rischi potenziali del trattamento acuto con tocilizumab. La somministrazione del trattamento con tocilizumab non è raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 con livelli elevati di ALT o AST superiori a 10 volte ULN. Nei pazienti affetti da COVID-19 i valori di ALT/AST devono essere monitorati secondo la pratica clinica standard.

Anormalità di laboratorio

La somministrazione del trattamento non è raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 che sviluppino una ANC $< 1 \times 10^9/L$ o una conta piastrinica $< 50 \times 10^3/\mu L$. La conta di neutrofili e piastrine deve essere monitorata secondo la pratica clinica standard; vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs

La sindrome da attivazione macrofagica (*macrophage activation syndrome*, MAS) è un disturbo grave potenzialmente letale che i pazienti affetti da AIGs potrebbero sviluppare. Negli studi clinici, tocilizumab non è stato studiato nei pazienti che presentavano un episodio di MAS attiva.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E 433) per 20 mg/mL di tocilizumab. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

La somministrazione concomitante di una singola dose di 10 mg/kg di tocilizumab con 10-25 mg di MTX una volta a settimana non ha avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione a MTX.

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto di MTX, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi sulla clearance di tocilizumab.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 è soppressa dalle citochine, come la IL-6, che stimolano l'infiammazione cronica. Pertanto, l'espressione di CYP450 può essere invertita quando si introduce una potente terapia di inibizione citochinica, come tocilizumab.

Gli studi condotti *in vitro* con epatociti umani in coltura hanno dimostrato che IL-6 causa una riduzione dell'espressione degli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumab normalizza l'espressione di questi enzimi.

In uno studio in pazienti con AR, i livelli di simvastatina (CYP3A4) si sono ridotti del 57% una settimana dopo la somministrazione di una dose singola di tocilizumab, a livelli simili, o lievemente superiori, a quelli osservati nei volontari sani.

Quando si inizia o si interrompe la terapia con tocilizumab, i pazienti in trattamento con medicinali il cui dosaggio deve essere aggiustato su base individuale e che sono metabolizzati mediante CYP450 3A4, 1A2 o 2C9 (quali metilprednisolone, desametasone, (con la possibilità della sindrome da sospensione del glucocorticoide orale), atorvastatina, bloccanti dei canali del calcio, teofillina, warfarin, fenprocumone, fenitoina, ciclosporina o benzodiazepine) devono essere monitorati, poiché potrebbe essere necessario un incremento della dose per mantenere l'effetto terapeutico. In considerazione della sua lunga emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione, l'effetto di tocilizumab sull'attività dell'enzima CYP450 può persistere per diverse settimane dopo l'interruzione della terapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tocilizumab in donne in gravidanza sono inadeguati. Uno studio sugli animali ha mostrato un rischio aumentato di aborto spontaneo/morte embrio-fetale a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Tocilizumab non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se tocilizumab sia escreto nel latte materno. L'escrezione di tocilizumab nel latte non è stata studiata negli animali. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con tocilizumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I dati preclinici disponibili non suggeriscono effetti sulla fertilità durante il trattamento con tocilizumab.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tocilizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8, capogiro).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le ADR più comunemente riportate (verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con DMARD per AR, AIGs e AIGp) sono state infezioni delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e ALT aumentata.

Le più gravi reazioni avverse sono state infezioni gravi, complicanze della diverticolite e reazioni da ipersensibilità.

Le ADR più comunemente riportate (verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con tocilizumab per COVID-19) sono state transaminasi epatiche aumentate, stipsi e infezione delle vie urinarie.

Le ADR osservate con tocilizumab negli studi clinici e/o nell'esperienza post-marketing basate su

segnalazioni spontanee, casi di letteratura e casi tratti da programmi di studi non interventistici sono elencate nelle Tabelle 1 e 2 in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) o molto raro ($< 1/10000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Pazienti affetti da AR

Il profilo di sicurezza di tocilizumab è stato studiato in 4 studi clinici controllati con placebo (studi II, III, IV e V), 1 studio controllato con MTX (studio I) e nella loro fase di estensione (vedere paragrafo 5.1).

Il periodo di doppio-cieco controllato è stato di 6 mesi in 4 studi (studi I, III, IV e V) ed è durato 2 anni in uno studio (studio II). Negli studi controllati in doppio-cieco, 774 pazienti hanno ricevuto tocilizumab alla dose di 4 mg/kg in associazione con MTX, 1 870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in associazione con MTX o altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab in monoterapia alla dose di 8 mg/kg.

La popolazione esposta a lungo termine include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tocilizumab durante gli studi, nel periodo di doppio-cieco controllato o nella fase di estensione in aperto. Dei 4 009 pazienti in questa popolazione, 3 577 hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, 3 296 per almeno un anno, 2 806 per almeno 2 anni e 1 222 per 3 anni.

Tabella 1. Elenco delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AR trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX o altri DMARD nel periodo di doppio cieco controllato o durante l'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categorie di frequenza con termini preferiti (PT)			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Cellulite, infezione polmonare, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia, ipofibrinogenemia		
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi (fatale) ^{1,2,3}
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiro		
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie vascolari		Ipertensione		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categorie di frequenza con termini preferiti (PT)			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazione della bocca, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica	
Patologie epatobiliari				Danno epatico da farmaci, epatite, ittero. Molto raro: insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson ³
Patologie renali e urinarie			Nefrolitiasi	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni da ipersensibilità		
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*		

* Include aumenti raccolti nelle analisi di laboratorio abituali (vedere testo riportato sotto)

¹ Vedere paragrafo 4.3

² Vedere paragrafo 4.4

³ Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata negli studi clinici controllati. La categoria di frequenza è stata stimata come limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% calcolato sulla base del numero totale di pazienti esposti a TCZ negli studi clinici.

Infezioni

Negli studi controllati a 6 mesi, la frequenza di infezioni di tutti i tipi riferite con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con un DMARD è stata di 127 eventi ogni 100 anni-paziente rispetto a 112 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni associate all'utilizzo di tocilizumab è stata di 108 eventi ogni 100 anni-paziente.

Negli studi clinici controllati a 6 mesi, la frequenza di infezioni gravi riferite con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con DMARD è stata di 5,3 eventi ogni 100 anni-paziente rispetto a 3,9 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nello studio sulla monoterapia, la frequenza di infezioni gravi è stata di 3,6 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con tocilizumab e di 1,5 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con MTX.

Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni gravi (batteriche, virali e fungine) è stata di 4,7 eventi ogni 100 anni-paziente. Tra le infezioni gravi riferite, alcune con esito fatale, vi sono state tubercolosi attiva, che si poteva presentare con malattia intrapolmonare o

extrapolmonare, infezioni polmonari invasive, incluse la candidiasi, l'aspergillosi, la coccidioidomicosi e la pneumocistosi (*pneumocystis jirovecii*), infezione polmonare, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticolite, sepsi e artrite batterica. Sono stati riferiti casi di infezioni opportunistiche.

Patologia polmonare interstiziale

La funzionalità polmonare compromessa può aumentare il rischio di sviluppare infezioni. Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie polmonari interstiziali (incluse polmonite e fibrosi polmonare), alcune delle quali con esito fatale.

Perforazione gastrointestinale

Durante gli studi clinici controllati a 6 mesi, la frequenza complessiva di perforazione gastrointestinale è stata di 0,26 eventi per 100 anni-paziente in corso di terapia con tocilizumab. Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di perforazione gastrointestinale è stata di 0,28 eventi per 100 anni-paziente. I casi di perforazione gastrointestinale con tocilizumab sono stati principalmente riportati come complicanze della diverticolite, tra cui peritonite purulenta generalizzata, perforazione gastrointestinale inferiore, fistole e ascesso.

Reazioni correlate a infusione

Negli studi clinici controllati a sei mesi, eventi avversi associati all'infusione (eventi selezionati verificatisi durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione) sono stati riferiti dal 6,9% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD e dal 5,1% dei pazienti del gruppo trattato con placebo più DMARD. Gli eventi rilevati durante l'infusione sono stati principalmente episodi di ipertensione; gli eventi rilevati entro 24 ore dalla fine dell'infusione sono stati cefalea e reazioni cutanee (eruzione cutanea, orticaria). Tali eventi non hanno determinato limitazioni al trattamento.

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4009, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni da ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 pazienti su 4009 (1,4%) trattati con tocilizumab nel corso degli studi clinici controllati e in aperto. Tali reazioni sono state osservate generalmente dalla seconda alla quinta infusione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.4). Dopo la registrazione del prodotto è stato riportato un caso di anafilassi fatale durante il trattamento con tocilizumab (vedere paragrafo 4.4).

Anormalità ematologiche

Neutrofili

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ si è verificata nel 3,4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD rispetto a < 0,1% dei pazienti trattati con placebo più DMARD. Nella metà circa dei pazienti nei quali si è riscontrata una ANC < $1 \times 10^9/L$ tale rilevazione è avvenuta nell'arco di 8 settimane dall'inizio della terapia. Riduzioni al di sotto di $0,5 \times 10^9/L$ sono state riportate nello 0,3% dei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD. Sono state riportate infezioni associate a neutropenia.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza della riduzione della conta dei neutrofili sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Piastrine

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$ si è verificata nell'1,7% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD rispetto a < 1% dei pazienti trattati con placebo più DMARD. Tali riduzioni si sono manifestate senza correlazione con eventi emorragici.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza della riduzione della conta delle piastrine sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Nella fase successiva alla commercializzazione sono emerse segnalazioni molto rare di pancitopenia.

Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati a sei mesi, aumenti transitori di ALT/AST > 3 volte ULN sono stati osservati nel 2,1% dei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al 4,9% dei pazienti trattati con MTX e nel 6,5% dei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab più DMARD rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con l'associazione placebo più DMARD.

L'aggiunta di medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio, MTX) a tocilizumab in monoterapia ha determinato una maggiore frequenza di tali aumenti. Aumenti di ALT/AST > 5 volte ULN sono stati osservati nello 0,7% dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati con tocilizumab più DMARD, la maggior parte dei quali ha dovuto sospendere definitivamente il trattamento con tocilizumab. Durante il periodo di doppio-cieco controllato, l'incidenza di bilirubina indiretta più alta rispetto al limite superiore del valore normale, rilevata come parametro di laboratorio abituale, è del 6,2% nei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab + DMARD. Un totale di 5,8% dei pazienti ha sperimentato un aumento della bilirubina indiretta da > 1 a 2 volte ULN e lo 0,4% ha avuto un rialzo di > 2 volte ULN.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza degli aumenti delle ALT/AST sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Parametri lipidici

Durante gli studi clinici controllati a 6 mesi, sono stati riportati comunemente incrementi dei parametri lipidici quali colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e/o colesterolo HDL. Mediante analisi di laboratorio abituali, è stato osservato che approssimativamente il 24% dei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab negli studi clinici hanno sperimentato incrementi sostenuti nel colesterolo totale $\geq 6,2$ mmol/L, con un 15% che ha sperimentato incrementi sostenuti dell'LDL fino a $\geq 4,1$ mmol/L. Gli incrementi dei parametri lipidici hanno risposto al trattamento con agenti ipolipemizzanti.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza degli incrementi dei parametri lipidici sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Tumori maligni

I dati clinici disponibili sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di tumori maligni successivamente all'esposizione a tocilizumab. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Reazioni cutanee

Nell'utilizzo post-marketing sono state riportate segnalazioni rare di sindrome di Stevens-Johnson.

Pazienti affetti da COVID-19

La valutazione della sicurezza di tocilizumab in pazienti affetti da COVID-19 si è basata su 3 studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo (studi ML42528, WA42380 e WA42511). Complessivamente, in questi studi tocilizumab è stato somministrato a 974 pazienti. La raccolta dei dati di sicurezza dello studio RECOVERY è stata limitata e non viene presentata in questa sede.

Le seguenti reazioni avverse, riportate nella Tabella 2 in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, derivano da eventi che si sono manifestati in almeno il 3% dei pazienti trattati con tocilizumab e più comunemente rispetto a quelli in pazienti trattati con placebo nella

popolazione aggregata degli studi clinici ML42528, WA42380 e WA42511 valutabile ai fini della sicurezza.

Tabella 2. Elenco delle reazioni avverse¹ identificate nella popolazione aggregata valutabile per la sicurezza degli studi clinici condotti con tocilizumab su pazienti affetti da COVID-19²

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Ansia, insonnia
Patologie vascolari	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Stipsi, diarrea, nausea
Patologie epatobiliari	Transaminasi epatiche aumentate

¹ I pazienti vengono conteggiati una volta per ogni categoria indipendentemente dal numero di reazioni.

² Include reazioni non validate segnalate negli studi WA42511, WA42380 e ML42528.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Nella popolazione aggregata valutabile per la sicurezza degli studi ML42528, WA42380 e WA42511, i tassi di eventi di infezione/infezione grave erano bilanciati tra i pazienti affetti da COVID-19 trattati con tocilizumab (30,3%/18,6%, n = 974) e quelli trattati con placebo (32,1%/22,8%, n = 483).

Il profilo di sicurezza osservato nel gruppo di trattamento con corticosteroidi sistemici al basale era in linea con il profilo di sicurezza di tocilizumab nella popolazione globale presentato nella Tabella 2. In questo sottogruppo, le infezioni e le infezioni gravi si sono manifestate rispettivamente nel 27,8% e nel 18,1% dei pazienti trattati con tocilizumab per via endovenosa e nel 30,5% e nel 22,9% dei pazienti trattati con placebo.

Anormalità di laboratorio

L'incidenza delle alterazioni dei valori di laboratorio è stata generalmente simile tra i pazienti affetti da COVID-19 trattati con una o due dosi di tocilizumab per via endovenosa e quelli trattati con placebo negli studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, con poche eccezioni. La riduzione del numero di piastrine e di neutrofili e gli aumenti di ALT e AST sono stati più frequenti tra i pazienti trattati con tocilizumab per via endovenosa rispetto ai trattati con placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti affetti da AIGs e AIGp

Il profilo di sicurezza di tocilizumab nelle popolazioni pediatriche è sintetizzato nei paragrafi sulla AIGp e AIGs che seguono. In generale, le ADR nei pazienti con AIGp e AIGs sono risultate simili a quelle individuate nei pazienti con AR, vedere paragrafo 4.8.

Le ADR nei pazienti con AIGp e AIGs trattati con tocilizumab sono riportate nella Tabella 3 e presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabella 3. Elenco delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AIGs o AIGp trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX nell'ambito degli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termini preferiti (PT)	Frequenza		
		Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni				
	Infezioni delle vie respiratorie	AIGp, AIGs		
	Nasofaringite	AIGp, AIGs		
Patologie del sistema nervoso				
	Cefalea	AIGp	AIGs	
Patologie gastrointestinali				
	Nausea		AIGp	
	Diarrea		AIGp, AIGs	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Reazioni correlate a infusione		AIGp ¹ , AIGs ²	
Esami diagnostici				
	Transaminasi epatiche aumentate		AIGp	
	Conta dei neutrofili diminuita	AIGs	AIGp	
	Conta delle piastrine diminuita		AIGs	AIGp
	Colesterolo aumentato		AIGs	AIGp

1. Reazioni correlate a infusione in pazienti con AIGp incluse ma non limitate a cefalea, nausea e ipotensione

2. Reazioni correlate a infusione in pazienti con AIGs incluse ma non limitate ad eruzione cutanea, orticaria, diarrea, fastidio epigastrico, artralgia e cefalea.

Pazienti affetti da AIGp

Il profilo di sicurezza di tocilizumab in formulazione endovenosa nei soggetti affetti da AIGp è stato studiato in 188 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. L'esposizione totale di pazienti è stata 184,4 anni-paziente. La frequenza di ADR nei pazienti affetti da AIGp può essere osservata in Tabella 3. In generale, nei pazienti affetti da AIGp sono state osservate reazioni avverse al farmaco di tipo simile a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR e AIGs, vedere paragrafo 4.8. Rispetto alla popolazione adulta AR, eventi di nasofaringite, cefalea, nausea e conta dei neutrofili diminuita sono stati più frequentemente riportati nella popolazione affetta da AIGp. Eventi di colesterolo aumentato sono stati riportati meno frequentemente nella popolazione AIGp rispetto alla popolazione adulta AR.

Infezioni

La frequenza di infezioni osservate in tutta la popolazione esposta a tocilizumab è stata di 163,7 eventi per 100 anni-paziente. Gli eventi più comuni osservati sono stati nasofaringite e infezioni delle vie respiratorie superiori. La frequenza di infezioni gravi è stata numericamente più elevata nei pazienti di peso < 30 kg trattati con 10 mg/kg di tocilizumab (12,2 per 100 anni-paziente) rispetto ai pazienti di peso ≥ 30 kg, trattati con 8 mg/kg di tocilizumab (4,0 per 100 anni-paziente). L'incidenza delle infezioni che hanno portato ad una interruzione della dose è stata numericamente più elevata nei pazienti di peso < 30 kg trattati con 10 mg/kg di tocilizumab (21,4%) rispetto ai pazienti di peso ≥ 30 kg trattati con 8 mg/kg di tocilizumab (7,6%).

Reazioni correlate a infusione

Nei pazienti con AIGp, si definiscono reazioni correlate a infusione tutti gli eventi avversi che si

verificano durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione. In tutta la popolazione esposta a tocilizumab, 11 pazienti (5,9%) hanno sviluppato reazioni correlate a infusione durante l'infusione e 38 pazienti (20,2%) hanno sviluppato un evento entro 24 ore dall'infusione. Gli eventi più comuni che si sono verificati durante l'infusione sono stati cefalea, nausea ed ipotensione ed entro 24 ore dall'infusione sono stati capogiro e ipotensione. In generale, le reazioni avverse al farmaco osservate durante o entro 24 ore dall'infusione sono state di natura simile a quelle osservate nei pazienti con AR e AIGs, vedere paragrafo 4.8.

Non sono state riportate reazioni da ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab che abbiano richiesto un'interruzione del trattamento.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ si è verificata nel 3,7% dei pazienti.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, nell'1% dei pazienti si è verificata una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ non associata a eventi di sanguinamento.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, aumenti di ALT o AST ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente, nel 3,7% ed in < 1% dei pazienti.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami eseguiti nello studio WA19977 con tocilizumab in formulazione endovenosa, il 3,4% e il 10,4% dei pazienti hanno manifestato un incremento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Pazienti affetti da AIGs

Il profilo di sicurezza di tocilizumab in formulazione endovenosa nei soggetti affetti da AIGs è stato studiato in 112 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Nella fase in doppio cieco, controllata con placebo, della durata di 12 settimane, 75 pazienti hanno ricevuto tocilizumab (8 mg/kg o 12 mg/kg in base al peso corporeo). Dopo 12 settimane o al momento del passaggio al trattamento con tocilizumab, a causa del peggioramento della malattia, i pazienti sono stati trattati nella fase di estensione in aperto.

In generale, nei pazienti affetti da AIGs sono state osservate reazioni avverse al farmaco di tipo simile a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR, vedere paragrafo 4.8. La frequenza di ADR nei pazienti affetti da AIGs può essere osservata in Tabella 3. Rispetto alla popolazione adulta AR, pazienti affetti da AIGs hanno manifestato con una frequenza più alta eventi di nasofaringite, diminuzione della conta dei neutrofili, aumento delle transaminasi epatiche e diarrea. Eventi di colesterolo aumentato sono stati riportati meno frequentemente nella popolazione AIGs rispetto alla popolazione adulta AR.

Infezioni

Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, la frequenza di tutti i tipi di infezioni osservate nel gruppo trattato con tocilizumab in formulazione endovenosa è stata di 344,7 eventi ogni 100 anni-paziente e di 287,0 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo. Nella fase di estensione in aperto (Parte II), la frequenza complessiva di infezioni è rimasta simile con 306,6 eventi per 100 anni-paziente.

Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, la frequenza di infezioni gravi nel gruppo trattato con tocilizumab in formulazione endovenosa è stata di 11,5 eventi per 100 anni-paziente. A distanza di

un anno, nella fase di estensione in aperto, la frequenza complessiva di infezioni gravi è rimasta stabile con 11,3 eventi per 100 anni-paziente. Sono state riferite infezioni gravi simili a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR, oltre alla varicella e all'otite media.

Reazioni correlate a infusione

Si definiscono reazioni correlate a infusione tutti gli eventi avversi che si verificano durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione. Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, il 4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab ha sviluppato eventi durante l'infusione. Un evento (angioedema) è stato considerato severo e potenzialmente letale ed ha determinato la sospensione del trattamento in studio per il paziente.

Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, il 16% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e il 5,4% dei pazienti del gruppo trattato con placebo hanno manifestato un evento entro 24 ore dalla fine dell'infusione. Nel gruppo trattato con tocilizumab, gli eventi rilevati sono stati orticaria, diarrea, fastidio epigastrico, artralgia e cefalea, ma non sono limitati a questi. Uno di questi eventi, l'orticaria, è stato considerato severo.

Durante lo studio clinico controllato con placebo e fino all'inclusione nello studio clinico in aperto, reazioni da ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in 1 paziente su 112 (< 1%) tra quelli trattati con tocilizumab.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ si è verificata nel 7% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e non si è verificata riduzione nel gruppo trattato con placebo.

Durante la fase di estensione in aperto, riduzioni della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ si sono verificate nel 15% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, una riduzione della conta piastrinica $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ si è verificata nel 3% dei pazienti del gruppo trattato con placebo e nell'1% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab.

Durante la fase di estensione in aperto, riduzioni della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu l$ si sono manifestate nel 3% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab, senza correlazione con eventi emorragici.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, aumenti di ALT o AST ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 3% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e nello 0% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

Durante la fase di estensione in aperto, aumenti di ALT o AST ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente nel 12% e nel 4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab.

Immunoglobuline G

I livelli di IgG si riducono durante la terapia. Una riduzione al limite inferiore della norma è avvenuta in 15 pazienti ad un qualche momento dello studio.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane (studio WA18221), il 13,4% e il 33,3% dei pazienti hanno manifestato un

incremento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Durante la fase di estensione in aperto (studio WA18221), il 13,2% e il 27,7% dei pazienti hanno rispettivamente manifestato un incremento post-basale del valore di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Immunogenicità

Anticorpi anti-tocilizumab possono svilupparsi durante il trattamento con tocilizumab. Può essere osservata una correlazione tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica o eventi avversi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati disponibili sul sovradosaggio di tocilizumab sono limitati. È stato riportato un caso di sovradosaggio accidentale, nel quale un paziente affetto da mieloma multiplo ha ricevuto una singola dose da 40 mg/kg. Non sono state osservate reazioni avverse.

Nei volontari sani che hanno ricevuto una dose singola fino a 28 mg/kg non sono state osservate gravi reazioni avverse, benché si sia osservata una neutropenia dose-limitante.

Popolazione pediatrica

Non sono stati osservati casi di sovradosaggio nella popolazione pediatrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori di interleuchine, codice ATC: L04AC07.

Tocilizumab STADA è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab ha dimostrato di inibire i segnali mediati da sIL-6R e mIL-6R. IL-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti. IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici su pazienti affetti da AR trattati con tocilizumab sono state osservate rapide riduzioni dei livelli di proteina C reattiva (PCR), della velocità di sedimentazione degli eritrociti

(VES), della amiloide A sierica (SAA) e di fibrinogeno. In linea con l'effetto sui reagenti di fase acuta, il trattamento con tocilizumab si è associato a una riduzione della conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità. Sono stati osservati incrementi dei livelli di emoglobina, dovuti alla riduzione determinata da tocilizumab degli effetti mediati da IL-6 sulla produzione di epacina con aumento della disponibilità di ferro. Nei pazienti trattati con tocilizumab, già alla settimana 2 sono state rilevate riduzioni dei livelli della PCR all'interno dell'intervallo di normalità, che si sono poi mantenute per la durata del trattamento.

Nei soggetti sani che hanno ricevuto tocilizumab in dosi da 2 a 28 mg/kg, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 3 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Pertanto il ritorno dei neutrofili ai livelli del basale è dose dipendente. I pazienti affetti da artrite reumatoide hanno manifestato lo stesso grado di conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti affetti da COVID-19 trattati con una dose di tocilizumab 8 mg/kg somministrata per via endovenosa, già al giorno 7 sono state rilevate riduzioni dei livelli della proteina C reattiva all'interno dell'intervallo di normalità.

Pazienti affetti da AR

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tocilizumab nel ridurre segni e sintomi dell'AR è stata valutata in cinque studi multicentrici randomizzati e in doppio cieco. Gli studi I-V hanno arruolato pazienti di età ≥ 18 anni affetti da AR diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e che presentavano almeno otto articolazioni dolenti e sei articolazioni tumefatte al basale.

Nello studio I, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in monoterapia. Negli studi II, III e V, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione con MTX *versus* placebo e MTX. Nello studio IV, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane in associazione con altri DMARD *versus* placebo e altri DMARD. L'endpoint primario di ciascuno dei cinque studi è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20 alla settimana 24.

Lo studio I ha valutato 673 pazienti non trattati con MTX nei sei mesi precedenti la randomizzazione e che non avevano interrotto il precedente trattamento con MTX a causa di effetti tossici di rilievo clinico o assenza di risposta. La maggior parte dei pazienti (67%) era naïve al MTX. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab sono state somministrate ogni quattro settimane in monoterapia. Il gruppo di confronto è stato trattato a cadenza settimanale con MTX (con titolazione della dose da 7,5 mg fino a un massimo di 20 mg a settimana per un periodo di otto settimane).

Lo studio II, uno studio della durata di due anni con analisi pianificate alla settimana 24, alla settimana 52 e alla settimana 104, ha valutato 1196 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate in cieco ogni quattro settimane per 52 settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana). Dopo 52 settimane, tutti i pazienti potevano ricevere il trattamento in aperto con tocilizumab 8 mg/kg. Tra i pazienti che hanno completato lo studio e che sono stati inizialmente randomizzati a placebo + MTX, l'86% ha ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in aperto nel corso dei due anni. L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20. Alla settimana 52 e alla settimana 104 gli endpoint coprimari sono stati la prevenzione del danno articolare e il miglioramento della funzione fisica.

Lo studio III ha valutato 623 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 a 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Lo studio IV ha valutato 1220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi di 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di DMARD.

Lo studio V ha valutato 499 pazienti con risposta clinica inadeguata o intolleranza a una o più terapie con antagonisti del TNF. La terapia con antagonista del TNF è stata interrotta prima della randomizzazione. Dosi di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo (Tabella 4). Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

L'effetto del trattamento sui pazienti è stato simile a prescindere da stato del fattore reumatoide, età, sesso, razza, numero di trattamenti precedenti o stato della malattia. L'insorgenza dell'effetto è stata rapida (già alla settimana 2) e l'entità della risposta ha continuato a migliorare con il proseguimento del trattamento. Risposte durevoli e continuative sono state osservate per più di 3 anni negli studi di estensione in aperto da I a V.

Nei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg sono stati notati miglioramenti significativi in tutte le singole componenti della risposta ACR, incluse le seguenti: conta delle articolazioni dolenti e tumefatte; valutazione globale di paziente e medico; punteggi dell'indice di invalidità; valutazione del dolore e PCR rispetto ai pazienti trattati con placebo più MTX o altri DMARD in tutti gli studi.

I pazienti degli studi da I a V avevano un Punteggio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,5-6,8. Riduzioni significative nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1-3,4 sono state osservate nei pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai pazienti di controllo (1,3-2,1). La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica secondo i criteri del DAS28 (DAS28 < 2,6) era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto tocilizumab (28-34%) rispetto all'1-12% dei pazienti di controllo alla settimana 24. Nello studio II, il 65% dei pazienti ha raggiunto un DAS28 < 2,6 alla settimana 104 rispetto al 48% dei pazienti alla settimana 52 e al 33% dei pazienti alla settimana 24.

In un'analisi di dati accorpati degli studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20, 50 e 70 è stata significativamente maggiore (rispettivamente 59% vs. 50%; 37% vs. 27%; 18% vs. 11%) nel gruppo trattato con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto al gruppo trattato con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,03$). Analogamente, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una remissione in base al criterio DAS28 (DAS28 < 2,6) è stata significativamente maggiore (rispettivamente 31% vs. 16%) nei pazienti trattati con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto ai pazienti trattati con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,0001$).

Tabella 4. Risposte ACR osservate negli studi controllati con placebo / MTX / DMARD (% di pazienti)

	Studio I AMBITION		Studio II LITHE		Studio III OPTION		Studio IV TOWARD		Studio V RADIATE	
Sett.	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
ACR20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						

	Studio I AMBITION		Studio II LITHE		Studio III OPTION		Studio IV TOWARD		Studio V RADIATE	
Sett.	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
ACR70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotressato

PBO - Placebo

DMARD - Farmaco antireumatico modificante la malattia

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

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

Risposta clinica maggiore

Dopo due anni di trattamento con tocilizumab più MTX, il 14% dei pazienti ha raggiunto la risposta clinica maggiore (mantenimento della risposta ACR 70 per 24 settimane o più).

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con tocilizumab si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (Tabella 5).

Nella fase di estensione in aperto dello studio II, l'inibizione della progressione del danno articolare nei pazienti trattati con tocilizumab più MTX si è mantenuta nel secondo anno di trattamento. Alla settimana 104, la media di variazione dal basale del total Sharp-Genant score è stata significativamente più bassa per i pazienti randomizzati a tocilizumab 8 mg/kg più MTX ($p < 0,0001$) rispetto ai pazienti randomizzati a placebo più MTX.

Tabella 5. Variazioni radiografiche medie nell'arco di 52 settimane nello studio II

	PBO + MTX (+ TCZ dalla settimana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Punteggio totale Sharp-Genant	1,13	0,29*
Punteggio erosione	0,71	0,17*
Punteggio JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotressato

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare

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

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

Dopo 1 anno di trattamento con tocilizumab + MTX, l'85% dei pazienti (n = 348) non ha avuto progressione del danno articolare, come definito dal cambiamento nel Total Sharp Score di zero o meno, rispetto al 67% dei pazienti trattati con placebo più MTX (n = 290) ($p \leq 0,001$). Questo dato rimane costante nei 2 anni di trattamento (83%; n = 353). Il 93% dei pazienti (n = 271) non ha avuto progressione del danno articolare tra la settimana 52 e la settimana 104.

Esiti correlati alla salute e alla qualità della vita

I pazienti trattati con tocilizumab hanno riportato un miglioramento in tutti gli esiti riferiti dal paziente (questionari: *Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI, Short Form-36 e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*). Miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi dell'HAQ-DI sono stati osservati nei pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai pazienti trattati con DMARD. Durante il periodo in aperto dello studio II, il miglioramento della funzione fisica si è mantenuto fino ai 2 anni. Alla settimana 52, il cambiamento medio di HAQ-DI è stato -0,58 nel gruppo di tocilizumab 8 mg/kg più MTX rispetto a -0,39 nel gruppo placebo + MTX. Il cambiamento medio di HAQ-DI si è mantenuto costante alla settimana 104 nel gruppo di tocilizumab 8 mg/kg più MTX (-0,61).

Livelli dell'emoglobina

Miglioramenti statisticamente significativi dei livelli di emoglobina sono stati osservati con tocilizumab rispetto ai DMARD ($p < 0,0001$) alla settimana 24. I livelli medi di emoglobina sono aumentati entro la settimana 2 e si sono mantenuti nell'intervallo di normalità fino alla settimana 24.

Tocilizumab versus adalimumab in monoterapia

Lo studio VI (WA19924), uno studio clinico in doppio cieco di 24 settimane che ha confrontato la monoterapia di tocilizumab con la monoterapia di adalimumab, ha coinvolto 326 pazienti affetti da AR intolleranti al MTX o per i quali il trattamento continuato con MTX era considerato inappropriato (compresi pazienti con risposta inadeguata a MTX). I pazienti nel braccio tocilizumab hanno ricevuto una infusione endovenosa (e.v.) di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) ed una iniezione sottocute (s.c.) di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione di adalimumab s.c. (40 mg) q2w ed un'infusione endovenosa di placebo q4w. Un effetto superiore del trattamento statisticamente significativo è stato osservato in favore di tocilizumab rispetto ad adalimumab nel controllo nell'attività di malattia dal basale alla settimana 24 per l'obiettivo primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli obiettivi secondari (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati di efficacia per lo studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	valore p^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (IC al 95%)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Endpoint secondari – Percentuale di risposte alla settimana 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
Risposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Il valore (p) di significatività è aggiustato per regione e durata dell'AR per tutti gli endpoint e inoltre per il valore basale per tutti gli endpoint continui.

^b Per i dati mancanti è stata imputata la mancata risposta. La molteplicità è stata controllata utilizzando la procedura Bonferroni-Holm

Il profilo clinico complessivo degli eventi avversi è risultato simile fra tocilizumab ed adalimumab. La proporzione di pazienti con eventi avversi seri era bilanciata fra i gruppi di trattamento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). I tipi di reazioni avverse al farmaco nel braccio di tocilizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto delle reazioni tocilizumab e le reazioni avverse al farmaco sono state riportate con una frequenza simile rispetto alla Tabella 1. Una più alta incidenza di infezioni e infestazioni è stata riportata nel braccio di tocilizumab (48% vs. 42%), senza differenze nell'incidenza di infezioni gravi (3,1%). Entrambi i trattamenti in studio hanno indotto il medesimo schema di variazione nei parametri di sicurezza di laboratorio (riduzioni della conta dei neutrofili e delle piastrine, aumenti per ALT, AST e lipidi), tuttavia l'ampiezza della variazione e la frequenza di

anormalità marcate era più alta con tocilizumab in confronto ad adalimumab. Quattro pazienti (2,5%) nel gruppo tocilizumab e due pazienti (1,2%) nel gruppo adalimumab hanno manifestato riduzioni della conta dei neutrofili di grado 3 o 4 CTC. Undici pazienti (6,8%) nel gruppo tocilizumab e cinque pazienti (3,1%) nel gruppo adalimumab hanno manifestato aumenti dell'ALT di grado 2 CTC o superiore. L'incremento medio di LDL dal basale era 0,64 mmol/L (25 mg/dL) per i pazienti del braccio tocilizumab e 0,19 mmol/L (7 mg/dL) per i pazienti del gruppo adalimumab. La sicurezza osservata nel braccio tocilizumab era in linea con il profilo già noto di sicurezza di tocilizumab e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella 1).

AR precoce, MTX naïve

Lo studio VII (WA19926), uno studio di due anni, con l'analisi primaria prevista alla settimana 52, ha valutato 1 162 pazienti adulti mai trattati in precedenza con MTX (MTX naïve), affetti da AR precoce attiva, da moderata a severa, (durata media della malattia ≤ 6 mesi). Circa il 20 % dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento con DMARD diversi da MTX. Questo studio ha valutato l'efficacia di tocilizumab per via endovenosa, 4 o 8 mg/kg ogni 4 settimane in terapia di combinazione con MTX, tocilizumab per via endovenosa 8 mg/kg in monoterapia e MTX in monoterapia nella riduzione dei segni e dei sintomi e il tasso di progressione del danno articolare per 104 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano raggiunto remissione DAS28 (DAS28 < 2,6) alla settimana 24. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nei gruppi con tocilizumab 8 mg/kg + MTX e tocilizumab in monoterapia ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al solo MTX. Il gruppo tocilizumab 8 mg/kg + MTX ha anche mostrato risultati statisticamente significativi per tutti i principali endpoint secondari. Sono state osservate risposte numericamente più elevate nel gruppo tocilizumab 8 mg/kg in monoterapia rispetto al solo MTX in tutti gli endpoint secondari, inclusi endpoint radiografici. In questo studio, è stata anche analizzata la remissione ACR/EULAR (Boolean e Index) come endpoint esplorativo pre-specificato, con le risposte più elevate osservate nei gruppi tocilizumab. I risultati dello studio VII sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo studio VII (WA19926) su pazienti con AR precoce mai trattati in precedenza con MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + Placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
Endpoint primario					
Remissione DAS28					
Settimana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Principali endpoint secondari					
Remissione DAS28					
Settimana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Settimana 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)
Settimana 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 (variazione media rispetto al basale aggiustata)					
Settimana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Endpoint radiografici (variazione media rispetto al basale)					
Settimana 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Indice di erosione	0,05**	0,15	0,25	0,63
	Indice JSN (Joint Space Narrowing)	0,03	0,11	0,17	0,51

	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + Placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
Non progressione radiografica n (%) (variazione rispetto al basale di mTSS ≤ 0)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Endpoint esplorativi				
Settimana 24: remissione ACR/EULAR Boolean, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
Remissione ACR/EULAR Index, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Settimana 52: remissione ACR/EULAR Boolean, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
Remissione ACR/EULAR Index, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - punteggio totale di Sharp modificato

JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare

Tutti i confronti di efficacia vs. placebo + MTX. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

[‡] Valore $p < 0,05$ vs. placebo + MTX, ma l'endpoint era esplorativo (non incluso nella gerarchia dei test statistici e pertanto non è stato controllato per la molteplicità).

COVID-19

Efficacia clinica

Studio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) del RECOVERY Collaborative Group su adulti ricoverati in ospedale con diagnosi di COVID-19

Lo studio RECOVERY è stato un ampio studio randomizzato, controllato, in aperto e multicentrico condotto nel Regno Unito per valutare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti potenziali in pazienti adulti ricoverati in ospedale affetti da COVID-19 severo. Tutti i pazienti idonei hanno ricevuto la terapia standard e sono stati sottoposti a una prima randomizzazione (principale). I pazienti idonei alla sperimentazione presentavano un sospetto clinico di infezione da SARS-CoV-2 o infezione da SARS-CoV-2 confermata dagli esami di laboratorio e nessuna controindicazione medica ai trattamenti. I pazienti con evidenza clinica di progressione di COVID-19 (da intendersi come saturazione di ossigeno < 92% in aria ambiente o trattamento con ossigenoterapia e PCR ≥ 75 mg/L) sono stati considerati idonei a una seconda randomizzazione al trattamento con tocilizumab per via endovenosa o alla sola terapia standard.

Le analisi di efficacia sono state condotte nella popolazione intent-to-treat (ITT) comprendente 4116 pazienti randomizzati, con 2022 pazienti nel braccio tocilizumab + terapia standard e 2094 pazienti nel braccio con sola terapia standard. Le caratteristiche al basale circa gli aspetti demografici e gli aspetti di malattia relative alla popolazione ITT erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento. L'età media dei partecipanti era di 63,6 anni (deviazione standard [DS] 13,6 anni). La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (67%) e caucasica (76%). Il livello mediano (range) della PCR era di 143 mg/L (75-982).

Al basale, lo 0,2% (n = 9) dei pazienti non era sottoposto a ossigenoterapia supplementare, il 45% dei pazienti necessitava di ossigeno a bassi flussi, il 41% dei pazienti necessitava di ventilazione non invasiva o di ossigeno ad alti flussi e il 14% dei pazienti necessitava di ventilazione meccanica invasiva; l'82% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi sistemici (da intendersi come pazienti che avevano iniziato il trattamento con corticosteroidi sistemici prima o al momento della randomizzazione). Le comorbidità più comuni erano diabete (28,4%), cardiopatia (22,6%) e malattia polmonare cronica (23,3%).

L'outcome primario era il tempo al decesso fino al giorno 28. L'hazard ratio del confronto tra il braccio tocilizumab + terapia standard e il braccio sottoposto alla sola terapia standard era pari a 0,85 (IC al 95%: da 0,76 a 0,94), un risultato statisticamente significativo ($p = 0,0028$). Le probabilità stimate di decesso entro il giorno 28 erano del 30,7% e del 34,9% rispettivamente nel braccio

tocilizumab e nel braccio sottoposto alla terapia standard. La differenza di rischio è stata stimata al -4,1% (IC al 95%: da -7,0% a -1,3%), in linea con l'analisi primaria. L'hazard ratio era pari a 0,79 (IC al 95%: da 0,70 a 0,89) nel sottogruppo predefinito di pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici al basale e a 1,16 (IC al 95%: da 0,91 a 1,48) nel sottogruppo predefinito di pazienti non in trattamento con corticosteroidi sistemici al basale.

Il tempo mediano alle dimissioni dall'ospedale è stato di 19 giorni nel braccio tocilizumab + terapia standard e > 28 giorni nel braccio sottoposto alla sola terapia standard (hazard ratio [IC al 95%] = 1,22 [da 1,12 a 1,33]).

Tra i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al basale, la percentuale di pazienti per i quali si è resa necessaria la ventilazione meccanica o che sono deceduti entro il giorno 28 è stata pari al 35% (619/1 754) nel braccio tocilizumab + terapia standard e al 42% (754/1 800) nel braccio trattato solo con la sola terapia standard (rischio relativo [IC al 95%] = 0,84, [da 0,77a 0,92] $p < 0,0001$).

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab nel trattamento dell'AIGs attiva è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli e a due bracci, della durata di 12 settimane. I pazienti inclusi negli studi hanno una durata complessiva di malattia di almeno 6 mesi e malattia attiva, ma non hanno avuto esperienza di una riacutizzazione acuta che abbia richiesto un dosaggio di corticosteroidi superiore a 0,5 mg/kg di prednisone equivalente. L'efficacia per il trattamento della sindrome da attivazione macrofagica non è stata valutata.

I pazienti (trattati con o senza MTX) sono stati randomizzati (tocilizumab: placebo = 2:1) a uno dei due gruppi di trattamento: 75 pazienti hanno ricevuto infusioni di tocilizumab ogni due settimane, alla dose di 8 mg/kg per i pazienti di peso ≥ 30 kg o di 12 mg/kg per i pazienti di peso < 30 kg, mentre 37 pazienti sono stati assegnati al trattamento con infusioni di placebo ogni due settimane. Per i pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 70 per l'AIG è stata consentita la riduzione graduale dei corticosteroidi a partire dalla settimana sei. Dopo 12 settimane o al momento dell'uscita dallo studio, a causa del peggioramento della malattia, i pazienti sono stati trattati nella fase in aperto con un dosaggio appropriato al peso corporeo.

Risposta clinica

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno il 30% nei criteri principali ACR per l'AIG (risposta ACR 30 per l'AIG) alla settimana 12 e assenza di febbre (non è stata registrata una temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ nei 7 giorni precedenti). L'85% (64/75) dei pazienti trattati con tocilizumab e il 24,3% (9/37) dei pazienti trattati con placebo hanno raggiunto questo endpoint. Tali percentuali sono risultate significativamente molto diverse ($p < 0,0001$).

Le percentuali di pazienti che hanno conseguito risposte ACR 30, 50, 70 e 90 per l'AIG sono riassunte nella Tabella 8.

Tabella 8. Tassi di risposta ACR dell'AIG alla settimana 12 (% di pazienti)

Tasso di risposta	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR30 per l'AIG	90,7% ¹	24,3%
ACR50 per l'AIG	85,3% ¹	10,8%
ACR70 per l'AIG	70,7% ¹	8,1%
ACR90 per l'AIG	37,3% ¹	5,4%

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

Effetti sistemici

L'85% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab che manifestava febbre dovuta all'AIGs al basale, non presentava questo sintomo (non è stata registrata una temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ nei 14 giorni precedenti) alla settimana 12 rispetto al 21% dei pazienti del gruppo trattato con placebo ($p < 0,0001$).

La variazione media aggiustata della scala analogica visiva (VAS) per il dolore, dopo 12 settimane di trattamento con tocilizumab, è stata di una riduzione di 41 punti su una scala da 0 a 100 rispetto a una riduzione di 1 punto per i pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$).

Riduzione dei corticosteroidi

Ai pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 70 per l'AIG, è stata permessa una riduzione della dose di corticosteroidi. Per 17 pazienti (24%) trattati con tocilizumab rispetto a 1 paziente (3%) trattato con placebo è stato possibile diminuire di almeno il 20% la dose di corticosteroidi senza che si verificasse una conseguente riacutizzazione o comparsa dei sintomi sistemici secondo i criteri ACR 30 per l'AIG fino alla settimana 12 ($p = 0,028$). La somministrazione dei corticosteroidi è stata ulteriormente ridotta, con 44 pazienti che hanno smesso di assumere corticosteroidi orali alla settimana 44 pur mantenendo le risposte ACR per l'AIG.

Esiti correlati alla salute e alla qualità della vita

Alla settimana 12, la percentuale di pazienti trattati con tocilizumab che ha mostrato un miglioramento minimo clinicamente importante nel *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (definito come una riduzione del punteggio totale individuale $\geq 0,13$) è stata significativamente maggiore rispetto alla percentuale dei pazienti trattati con placebo, 77% rispetto a 19% ($p < 0,0001$).

Parametri di laboratorio

Al basale, tra i pazienti trattati con tocilizumab, 50 su 75 (67%) presentavano livelli di emoglobina al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (*Low Limit of Normal*, LLN). Quaranta di questi pazienti (80%) hanno presentato aumenti nei valori di emoglobina fino a rientrare nell'intervallo di normalità alla settimana 12, rispetto a 2 pazienti su 29 (7%) trattati con placebo che manifestavano una riduzione dei livelli di emoglobina al di sotto dell'LLN al basale ($p < 0,0001$).

Pazienti affetti da AIGp

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab è stata valutata in uno studio di tre parti, WA19977, che ha incluso una estensione in aperto, in bambini con AIGp attiva. La Parte I consisteva in un trattamento attivo con tocilizumab di 16 settimane ($n = 188$) seguito da una Parte II, un periodo di interruzione di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo ($n = 163$), seguito da una Parte III, un periodo di 64 settimane in aperto. Nella Parte I, i pazienti eleggibili con peso ≥ 30 kg ricevevano tocilizumab a 8 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 4 dosi. I pazienti con peso < 30 kg erano randomizzati 1:1 a ricevere o tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 4 dosi. I pazienti che avevano completato la Parte I dello studio e raggiungevano almeno una risposta ACR30 per AIG alla settimana 16 rispetto al basale, erano eleggibili per entrare nel periodo di interruzione in cieco dello studio (Parte II). Nella Parte II, i pazienti venivano randomizzati a tocilizumab (stessa dose ricevuta nella Parte I) o placebo in una proporzione 1:1, stratificata per l'uso concomitante di MTX e l'uso concomitante di corticosteroidi. Ogni paziente continuava la Parte II fino alla settimana 40 o finché il paziente soddisfaceva i criteri ACR30 per AIG per una riacutizzazione (relativa alla settimana 16) ed era qualificato per passare alla terapia con tocilizumab nel braccio di salvataggio (stesso dosaggio ricevuto nella Parte I).

Risposta clinica

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con una riacutizzazione per ACR30 per AIG alla settimana 40 rispetto alla settimana 16. Il quarantotto per cento (48,1%, 39/81) dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riacutizzazione rispetto al 25,6% (21/82) dei pazienti trattati con tocilizumab. La differenza tra queste proporzioni era statisticamente significativa ($p = 0,0024$).

Al termine della Parte I, le risposte ACR per l'AIG 30/50/70/90 erano 89,4%, 83,0%, 62,2% e 26,1%,

rispettivamente.

Durante la fase di interruzione (Parte II), la percentuale di pazienti che hanno conseguito risposte ACR 30/50/70 per l'AIG alla Settimana 40 rispetto al basale sono mostrate nella Tabella 9. In questa analisi statistica, i pazienti che avevano avuto una riacutizzazione della malattia (e che erano usciti dal trattamento con TCZ) durante la Parte II o che interrompevano lo studio, sono stati classificati come non-responders. Una analisi aggiuntiva delle risposte ACR per l'AIG che considerava i dati osservati alla Settimana 40, indipendentemente dallo stato di riacutizzazione della malattia, aveva mostrato che alla Settimana 40 il 95,1 % dei pazienti che avevano ricevuto la terapia continuativa di TCZ, aveva raggiunto l'ACR30 per l'AIG o più alta.

Tabella 9. Tassi di risposta ACR dell'AIG alla settimana 40 rispetto al basale (percentuale di pazienti)

Tasso di risposta	Tocilizumab (N = 82)	Placebo (N = 81)
ACR30	74,4%*	54,3%*
ACR50	73,2%*	51,9%*
ACR70	64,6%*	42,0%*

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

Il numero delle articolazioni attive è stato significativamente ridotto rispetto al basale nei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab rispetto al placebo (variazioni medie aggiustate di -14,3 vs. -11,4, $p = 0,0435$). La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del clinico, misurata su una scala 0-100 mm, ha mostrato una maggiore riduzione nell'attività di malattia per tocilizumab rispetto al placebo (variazione media aggiustata di -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p = 0,0031$).

La variazione media aggiustata della scala analogica visiva (VAS) per il dolore, dopo 40 settimane di trattamento con tocilizumab, è stata di 32,4 mm su una scala da 0 a 100 mm rispetto a una riduzione di 22,3 mm per i pazienti trattati con placebo (elevata significatività statistica; $p = 0,0076$).

I tassi di risposta ACR sono stati numericamente inferiori nei pazienti con un trattamento precedente con un farmaco biologico, come mostrato nella Tabella 10.

Tabella 10. Numero e proporzione di pazienti con riacutizzazione da AIG ACR30 per l'AIG e percentuale di pazienti con risposte AIG ACR30/50/70/90 per l'AIG alla settimana 40, in relazione a utilizzo precedente di un biologico (popolazione ITT – Parte dello Studio II)

Uso del biologico	Placebo		Tutti TCZ	
	Sì (N = 23)	No (N = 58)	Sì (N = 27)	No (N = 55)
Riacutizzazione per AIG ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Risposta AIG ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Risposta AIG ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Risposta AIG ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Risposta AIG ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

I pazienti randomizzati a tocilizumab hanno avuto meno riacutizzazione per ACR30 e risposte complessive ACR superiori, rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da una storia di uso precedente di biologico.

COVID-19

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con tocilizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di COVID-19.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uso endovenoso

Pazienti affetti da AR

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3 552 pazienti affetti da AR, trattati con un'infusione da un'ora di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab ogni 4 settimane per 24 settimane o con 162 mg di tocilizumab somministrato per via sottocutanea o una volta alla settimana o ogni due settimane per 24 settimane.

I seguenti parametri (valori medi previsti \pm DS) sono stati stimati per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab somministrata ogni 4 settimane: stato stazionario dell'area sotto la curva (AUC) = 38000 ± 13000 h· μ g/mL, concentrazione di valle (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL e concentrazione massima (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/mL; i tassi di accumulo relativi ad AUC e C_{\max} sono stati minimi, rispettivamente di 1,32 e 1,09. Il tasso di accumulo è stato maggiore per la C_{\min} (2,49), risultato atteso in base al contributo della clearance non lineare alle concentrazioni più basse. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo la prima somministrazione per la C_{\max} e dopo 8 e 20 settimane per AUC e C_{\min} rispettivamente. L'AUC, C_{\min} e C_{\max} di tocilizumab sono aumentate con l'aumentare del peso corporeo. Ad un peso corporeo ≥ 100 kg, i valori medi predetti (\pm SD) allo steady-state dell'AUC, C_{\min} e C_{\max} di tocilizumab sono stati rispettivamente 50000 ± 16800 μ g·h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL e $226 \pm 50,3$ μ g/mL, che sono superiori ai valori medi di esposizione per la popolazione di pazienti (cioè tutti i pesi corporei) riportati di seguito. La curva dose-risposta per tocilizumab si appiattisce ad una esposizione più alta, determinando un aumento di efficacia più piccolo rispetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab così che aumenti clinicamente rilevanti dell'efficacia non siano stati dimostrati in pazienti trattati con tocilizumab > 800 mg. Pertanto, una dose di tocilizumab > 800 mg per infusione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti affetti da COVID-19

La farmacocinetica di tocilizumab è stata caratterizzata con un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 380 pazienti adulti affetti da COVID-19 partecipanti agli studi WA42380 (COVACTA) e CA42481 (MARIPOSA) trattati con una singola infusione di 8 mg/kg di tocilizumab o con due infusioni a distanza di almeno 8 ore l'una dall'altra. Per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab sono stati stimati i seguenti parametri (valori medi previsti \pm DS): area sotto la curva nell'arco di 28 giorni (AUC₀₋₂₈) = $18312 (5\ 184)$ ora· μ g/mL, concentrazione al giorno 28 ($C_{\text{day}28}$) = $0,934 (1,93)$ μ g/mL e concentrazione massima (C_{\max}) = $154 (34,9)$ μ g/mL. Sono state inoltre stimate l'AUC₀₋₂₈, la $C_{\text{day}28}$ e la C_{\max} dopo due dosi di 8 mg/kg di tocilizumab a distanza di 8 ore l'una dall'altra (valori medi previsti \pm DS): rispettivamente $42240 (11520)$ ora· μ g/mL e $8,94 (8,5)$ μ g/mL e $296 (64,7)$ μ g/mL.

Distribuzione

Nei pazienti con AR il volume centrale di distribuzione era 3,72 L, il volume periferico di distribuzione era 3,35 L, con un risultante volume di distribuzione allo stato stazionario di 7,07 L.

Nei pazienti adulti affetti da COVID-19 il volume centrale di distribuzione e il volume periferico di distribuzione sono risultati essere rispettivamente pari a 4,52 L e 4,23 L, che si traducono in un volume di distribuzione di 8,75 L.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due modalità, ossia dopo una clearance lineare e dopo una clearance non lineare dipendente dalla concentrazione. Nei pazienti affetti da AR, la clearance lineare è risultata pari a 9,5 mL/h. Nei pazienti adulti affetti da COVID-19, la clearance lineare è risultata pari a 17,6 mL/h nei pazienti con categoria

nella scala ordinale 3 (OS 3) al basale (pazienti necessitanti di ossigenoterapia supplementare), a 22,5 mL/h nei pazienti con OS 4 al basale (pazienti necessitanti di ossigeno ad alti flussi o ventilazione non invasiva), a 29 mL/h nei pazienti con OS 5 al basale (pazienti necessitanti di ventilazione meccanica) e a 35,4 mL/h nei pazienti con OS 6 al basale (pazienti necessitanti di ossigenazione extracorporea a membrana [ECMO] o ventilazione meccanica e supporto d'organo aggiuntivo). La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è satura, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

Nei pazienti affetti da AR, il $t_{1/2}$ di tocilizumab è risultato dipendente dalla concentrazione. Allo stato stazionario, dopo la somministrazione di una dose di 8 mg/kg ogni 4 settimane, il $t_{1/2}$ effettivo si è ridotto di pari passo con le concentrazioni, e con un intervallo di somministrazione compreso tra i 18 e i 6 giorni.

Nei pazienti affetti da COVID-19, dopo una media di 35 giorni, le concentrazioni sieriche erano inferiori al limite di quantificazione a seguito di un'infusione di tocilizumab per via endovenosa 8 mg/kg.

Linearità

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Si è osservato un incremento più che proporzionale alla dose della AUC e della C_{min} per dosi di 4 e 8 mg/kg ogni 4 settimane. La C_{max} è cresciuta proporzionalmente alla dose. Allo stato stazionario, le AUC e C_{min} previste erano 3,2 e 30 volte più elevate con 8 mg/kg rispetto a 4 mg/kg rispettivamente.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab. La maggior parte dei pazienti inclusi nell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o una lieve alterazione della funzione renale. Una lieve alterazione della funzione renale (clearance della creatinina secondo il metodo Cockcroft-Gault < 80 mL/min e ≥ 50 mL/min) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione epatica compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Età, genere ed etnia

Le analisi di farmacocinetica di popolazione effettuate su pazienti affetti da AR e COVID-19 hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

I risultati dell'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione condotta su pazienti affetti da COVID-19 hanno confermato che il peso corporeo e la severità della malattia sono entrambe covariate che hanno un impatto considerevole sulla clearance lineare di tocilizumab.

Pazienti affetti da AIGs

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 140 pazienti affetti da AIGs, trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti con un peso corporeo ≥ 30 kg), 12 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti con un peso corporeo < 30 kg), 162 mg s.c. ogni settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 11. Parametri previsti di farmacocinetica (PK) allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione e.v. in soggetti affetti da AIGs

Parametro di PK di tocilizumab	8 mg/kg Q2W \geq 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C _{trough} (µg/mL)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C _{mean} (µg/mL)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
C _{max} d'accumulo	1,42	1,37
C _{trough} d'accumulo	3,20	3,41
C _{mean} d'accumulo o AUC _τ *	2,01	1,95

*τ = 2 settimane per i regimi e.v.

Dopo somministrazione e.v., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 8 con entrambi i regimi da 12 mg/kg (peso corporeo < 30 kg) e 8 mg/kg Q2W (peso corporeo > 30 kg).

Nei pazienti affetti da AIGs, il volume centrale di distribuzione era di 1,87 L ed il volume periferico di distribuzione era di 2,14 L, che determina un volume di distribuzione allo stato stazionario di 4,01 L. La clearance lineare stimata come un parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione era di 5,7 mL/h.

L'emivita di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs si attesta fino a 16 giorni per i due gruppi di peso corporeo (8 mg/kg per peso corporeo \geq 30 kg o 12 mg/kg per peso corporeo < 30 kg) alla settimana 12.

Pazienti affetti da AIGp

La farmacocinetica di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGp è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 237 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso \geq 30 kg), 10 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg s.c. ogni 2 settimane (pazienti di peso \geq 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 12. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione e.v. in soggetti affetti da AIGp

Parametro di PK di tocilizumab	8 mg/kg Q4W \geq 30 kg	10 mg/kg Q4W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C _{trough} (µg/mL)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C _{mean} (µg/mL)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
C _{max} d'accumulo	1,04	1,01
C _{trough} d'accumulo	2,22	1,43
C _{mean} d'accumulo o AUC _τ *	1,16	1,05

*τ = 4 settimane per i regimi e.v.

Dopo somministrazione e.v., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con la dose da 10 mg/kg (peso corporeo < 30 kg) ed entro la settimana 16 con la dose da 8 mg/kg (peso corporeo \geq 30 kg).

L'emivita di tocilizumab in pazienti affetti da AIGp si attesta fino a 16 giorni per i due gruppi di peso corporeo (8 mg/kg per peso corporeo \geq 30 kg o 10 mg/kg per peso corporeo < 30 kg) durante un intervallo di somministrazione allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con tocilizumab in quanto non si ritiene che gli anticorpi monoclonali IgG1 abbiano un potenziale cancerogeno intrinseco.

I dati preclinici disponibili hanno dimostrato l'effetto di IL-6 sulla progressione tumorale e sulla resistenza all'apoptosi di diverse tipologie tumorali. Questi dati non suggeriscono un rischio rilevante per l'instaurarsi e il progredire di una neoplasia nel corso della terapia con tocilizumab. Inoltre, non sono state osservate lesioni proliferative in uno studio di tossicità cronica della durata di 6 mesi effettuato nelle scimmie cynomolgus o su topi privi di IL-6.

I dati preclinici disponibili non indicano un effetto sulla fertilità del trattamento con tocilizumab. Non sono stati osservati effetti sugli organi attivi del sistema endocrino o dell'apparato riproduttivo in uno studio di tossicità cronica effettuato su scimmie cynomolgus e le potenzialità riproduttive non sono state alterate in topi privi di IL-6. Tocilizumab somministrato a scimmie cynomolgus nella prima fase della gestazione non ha dimostrato di determinare alcun effetto nocivo diretto o indiretto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale. Con un'esposizione sistemica elevata (> 100 volte l'esposizione nell'uomo) è stato tuttavia registrato un lieve incremento del tasso di aborto/morte embrio-fetale nel gruppo trattato con la dose elevata di 50 mg/kg/die rispetto ai gruppi placebo e a basse dosi. Sebbene IL-6 non sembri rappresentare una citochina fondamentale per la crescita fetale o per il controllo immunologico dell'interfaccia materno-fetale, non può essere esclusa una correlazione tra questo risultato e tocilizumab.

Il trattamento con un analogo murino non ha comportato effetti tossici nei topi giovani. In particolare, non è stata osservata alcuna compromissione della crescita scheletrica, della funzione immunitaria e della maturazione sessuale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio (E 473)
Polisorbato 80 (E 433)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Arginina cloridrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni: 80 mg/4 mL
3 anni: 200 mg/10 mL
27 mesi: 400 mg/20 mL

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo diluizione in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL è stata dimostrata per 48 ore a 30°C e fino a 4 giorni in frigorifero a 2°C – 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione preparata in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, generalmente non più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il(i) flaconcino(i) nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tocilizumab è fornito in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica) contenente 4 mL, 10 mL o 20 mL di concentrato. Confezioni da 1 e 4 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere sottoposti a un esame visivo prima della somministrazione, onde escludere la presenza di sostanza particellata o segni di alterazione del colore. Si devono diluire solo le soluzioni di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle visibili. Usare un ago e una siringa sterili per preparare tocilizumab.

AR e COVID-19

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di tocilizumab concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di tocilizumab concentrato (0,4 mL/kg) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 mL. Il volume finale deve essere di 100 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Uso nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso ≥ 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di tocilizumab concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di tocilizumab concentrato (**0,4 mL/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 mL. Il volume finale deve essere di 100 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGs < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di tocilizumab concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di tocilizumab concentrato (**0,6 mL/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 50 mL. Il volume finale deve essere di 50 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGp di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di tocilizumab concentrato necessario al dosaggio del paziente. La quantità necessaria di tocilizumab concentrato (**0,5 mL/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca da infusione da 50 mL. Il volume finale deve essere di 50 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Tocilizumab è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un pacchetto educativo per le indicazioni terapeutiche AR, AIGs e AIGp, indirizzato a tutti i medici che possono prescrivere/usare

Tocilizumab STADA, contenente quanto segue:

- Pacchetto informativo per il medico
- Pacchetto informativo per l'infermiere
- Pacchetto informativo per il paziente

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo (compresi i mezzi di distribuzione), insieme ad un programma di comunicazione, con l'autorità competente nazionale prima della distribuzione del materiale educativo stesso.

Il Pacchetto informativo per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (ad esempio, collegamento al sito web dell'EMA)
- I calcoli per il dosaggio (pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp), la preparazione dell'infusione e la velocità di somministrazione
- Il rischio di infezioni gravi
 - Il prodotto non deve essere dato a pazienti con infezione attiva o sospetta
 - Il prodotto può diminuire i segni e i sintomi di infezione acuta, ritardandone la diagnosi
- Rischio di epatotossicità
 - Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con tocilizumab in pazienti che presentano livelli elevati delle transaminasi ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con livelli elevati di ALT o AST > 5 volte ULN il trattamento non è raccomandato.
 - Nei pazienti affetti da AR, AIGp e AIGs i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Le modifiche posologiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con tocilizumab, sono in linea con il paragrafo 4.2 dell'RCP.
- Rischio di perforazioni gastrointestinali, specialmente in pazienti con storia di diverticolite o ulcere intestinali
- Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi al farmaco
- Il pacchetto informativo per il paziente (che deve essere dato ai pazienti dal medico)
- Linee guida su come diagnosticare la sindrome da attivazione macrofagica nei pazienti affetti da AIGs
- Raccomandazioni per l'interruzione del dosaggio nei pazienti affetti da AIGs e AIGp

Il Pacchetto Informativo per l'infermiere deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Prevenzione degli errori medici e delle reazioni a infusione
 - Preparazione dell'infusione
 - Velocità dell'infusione
- Monitoraggio del paziente per le reazioni a infusione
- Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi

Il Pacchetto Informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Foglio illustrativo (ad esempio, link al sito EMA)
- Scheda di Allerta per il Paziente
 - riferimento al rischio di sviluppare infezioni che possono divenire gravi se non trattate. Inoltre, alcune infezioni precedenti possono ricomparire.
 - riferimento al rischio che i pazienti che assumono Tocilizumab STADA possono sviluppare complicanze della diverticolite che possono divenire gravi se non trattate.
 - riferimento al rischio che i pazienti che assumono Tocilizumab STADA possono sviluppare severo danno epatico. I pazienti saranno monitorati per la funzionalità epatica attraverso apposite analisi. I pazienti devono informare immediatamente il medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di tossicità epatica, tra cui

stanchezza, dolore addominale e ittero.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino contiene 80 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, polisorbato 80, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, arginina cloridrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

80 mg/4 mL

1 flaconcino da 4 mL

4 flaconcini da 4 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione endovenosa dopo diluizione
Il prodotto diluito deve essere usato immediatamente
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

80 mg/4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino contiene 200 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, polisorbato 80, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, arginina cloridrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

200 mg/10 mL

1 flaconcino da 10 mL

4 flaconcini da 10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione endovenosa dopo diluizione
Il prodotto diluito deve essere usato immediatamente
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1825/003

EU/1/24/1825/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg/10 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino contiene 400 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, polisorbato 80, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, arginina cloridrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

400 mg/20 mL

1 flaconcino da 20 mL

4 flaconcini da 20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione endovenosa dopo diluizione
Il prodotto diluito deve essere usato immediatamente
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

400 mg/20 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione tocilizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga dato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, le sarà consegnata una **Scheda di Allerta per il Paziente**, la quale contiene importanti informazioni di sicurezza che lei deve conoscere prima che le venga somministrato Tocilizumab STADA e durante il trattamento con Tocilizumab STADA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tocilizumab STADA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tocilizumab STADA
3. Come viene somministrato Tocilizumab STADA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tocilizumab STADA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tocilizumab STADA e a cosa serve

Tocilizumab STADA contiene la sostanza attiva tocilizumab, una proteina prodotta da cellule immunitarie specifiche (anticorpo monoclonale), che blocca l'azione di una specifica proteina (citochina) chiamata interleuchina-6. Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e il suo blocco può ridurre l'infiammazione nel suo organismo. Tocilizumab STADA aiuta a ridurre i sintomi come il dolore e la tumefazione delle articolazioni e può inoltre migliorare il suo rendimento nelle attività quotidiane. Tocilizumab STADA ha dimostrato di rallentare il danno alla cartilagine e all'osso delle articolazioni causato dalla malattia e di migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

- **Tocilizumab STADA è utilizzato per trattare adulti** con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave, una malattia autoimmune, se le precedenti terapie non hanno funzionato abbastanza bene. Tocilizumab STADA è solitamente usato in associazione con metotressato. Tocilizumab STADA può anche essere utilizzato da solo se il medico ritiene che metotressato sia inappropriato.
- **Tocilizumab STADA può anche essere utilizzato per trattare pazienti adulti** precedentemente non trattati con metotressato se affetti da artrite reumatoide grave, attiva e progressiva.
- **Tocilizumab STADA è utilizzato per trattare bambini con AIGs.** Tocilizumab STADA è usato per bambini di età pari o superiore ai 2 anni che hanno l'**artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione di una o più

articolazioni, accompagnata da febbre e rash. Tocilizumab STADA è usato per migliorare i sintomi dell'AIGs e può essere somministrato in associazione con metotressato o da solo.

- **Tocilizumab STADA è utilizzato per trattare bambini con AIGp.** Tocilizumab STADA è usato per bambini di età pari o superiore ai 2 anni con *artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) attiva*, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione di una o più articolazioni. Tocilizumab STADA è usato per migliorare i sintomi dell'AIGp e può essere somministrato in associazione con metotressato o da solo.
- **Tocilizumab STADA è utilizzato per trattare adulti** con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tocilizumab STADA

Non le verrà somministrato Tocilizumab STADA

- se è **allergico** a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha un'infezione grave attiva.

Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico o il personale infermieristico che le esegue l'infusione.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Tocilizumab STADA.

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra o eruzione cutanea durante l'infusione o subito dopo, **informi immediatamente il medico**.
- Se ha un'**infezione** di qualche tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. **Informi immediatamente il medico** se si sente poco bene. Tocilizumab STADA può ridurre la capacità del corpo di rispondere alle infezioni e potrebbe peggiorare un'infezione esistente o aumentare le possibilità di incorrere in una nuova infezione.
- Se ha avuto la **tubercolosi**, informi il medico. Il medico ricercherà segni e sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Tocilizumab STADA. Se i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre lieve), o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, informi immediatamente il medico.
- Se ha una storia di **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili degli abituali movimenti intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. Prima di usare Tocilizumab STADA il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- **Se un paziente è stato recentemente vaccinato** (sia che si tratti di un adulto o di un bambino), o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione, informi il medico. Tutti i pazienti, soprattutto i bambini, devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con Tocilizumab STADA, a meno che non sia necessario avviarlo urgentemente. Alcuni tipi di vaccini non devono essere utilizzati durante il trattamento con Tocilizumab STADA.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere Tocilizumab STADA.

- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione arteriosa o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume Tocilizumab STADA.
- Se ha **problemi di funzionalità renale** di grado da moderato a grave, il medico la terrà sotto controllo.
- Se ha **mal di testa persistente**.

Il medico la sottoporrà ad esami del sangue prima di somministrarle Tocilizumab STADA e durante il trattamento, per stabilire se presenta un basso numero dei globuli bianchi o delle piastrine, oppure un elevato livello degli enzimi del fegato.

Bambini e adolescenti

L'uso di Tocilizumab STADA non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Se un bambino ha una storia di *sindrome da attivazione macrofagica* (attivazione e proliferazione incontrollata di cellule del sangue specifiche), informi il medico. Questi dovrà decidere se il paziente possa ancora ricevere Tocilizumab STADA.

Tocilizumab STADA contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E 433) per 20 mg/mL di tocilizumab. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Altri medicinali e Tocilizumab STADA

Informi il medico se sta assumendo qualsiasi altro medicinale (o il suo bambino, nel caso questi sia il paziente) o se ne ha recentemente assunto uno, inclusi medicinali ottenibili senza prescrizione medica. Tocilizumab STADA può influire sulle modalità di azione di alcuni medicinali e la dose di questi può necessitare di aggiustamenti. **Informi il medico** se sta usando medicinali che contengono i seguenti principi attivi:

- metilprednisolone, desametasone utilizzati per ridurre l'**infiammazione**
- simvastatina o atorvastatina, usate per ridurre i **livelli di colesterolo**
- bloccanti dei canali del calcio (ad esempio, amlodipina), usati per trattare l'**aumento della pressione sanguigna**
- teofillina, usata per trattare l'**asma**
- warfarin o fenprocumone, anticoagulanti usati per **rendere più fluido il sangue**
- fenitoina, usata per trattare le **convulsioni**
- ciclosporina, usata per **sopprimere il sistema immunitario** durante il trapianto di organi
- benzodiazepine (ad esempio, temazepam), usate per **trattare l'ansia**.

A causa della mancanza di esperienza clinica, Tocilizumab STADA non è indicato per l'uso con altri farmaci biologici per il trattamento dell'AR, dell'AIGs o dell'AIGp.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Tocilizumab STADA non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Interrompa l'allattamento se sta per esserle dato Tocilizumab STADA ed informi il medico. Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione di Tocilizumab

STADA. Non è noto se Tocilizumab STADA passi nel latte materno

I dati disponibili finora non indicano un effetto sulla fertilità da questo trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi veicoli, non vada in bicicletta e non usi macchinari.

3. Come viene somministrato Tocilizumab STADA

Questo medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa.

Tocilizumab STADA sarà somministrato **goccia a goccia in vena da un medico o un infermiere**. Essi diluiranno una soluzione, allestiranno l'infusione endovenosa e la terranno sotto osservazione durante e dopo la somministrazione.

Pazienti adulti affetti da AR

La dose usuale di Tocilizumab STADA è 8 mg per kg di peso corporeo. A seconda della sua risposta, il medico potrà diminuire la dose a 4 mg/kg e riportarla a 8 mg/kg quando appropriato.

Ai pazienti adulti Tocilizumab STADA sarà somministrato ogni 4 settimane attraverso un'iniezione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa) per un'ora.

Bambini affetti da AIGs (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose usuale di Tocilizumab STADA dipende dal peso corporeo.

- Se il peso corporeo è inferiore a 30 kg: **la dose è 12 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**
- Se il peso corporeo è 30 kg o più: **la dose è 8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**

La dose viene calcolata in base al peso corporeo ad ogni somministrazione.

Ai bambini affetti da AIGs Tocilizumab STADA sarà somministrato ogni 2 settimane attraverso un'iniezione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa) per un'ora.

Bambini affetti da AIGp (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose usuale di Tocilizumab STADA dipende dal peso corporeo.

- Se il peso corporeo è inferiore a 30 kg: **la dose è 10 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**
- Se il peso corporeo è 30 kg o più: **la dose è 8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo**

La dose è calcolata in base al peso corporeo ad ogni somministrazione

Ai bambini con AIGp Tocilizumab STADA sarà somministrato ogni 4 settimane attraverso un'iniezione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa) per un'ora.

Pazienti affetti da COVID-19

La dose usuale Tocilizumab STADA è pari a **8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo**.

Potrebbe rendersi necessaria una seconda dose.

Se le viene dato più Tocilizumab STADA di quanto dovuto

Dal momento che Tocilizumab STADA le verrà somministrato da un medico o da un infermiere, è improbabile che gliene venga dato troppo. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico.

Se non riceve una dose di Tocilizumab STADA

Dal momento che Tocilizumab STADA le verrà somministrato da un medico o da un infermiere, è improbabile che salti una dose. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico o

all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Tocilizumab STADA

Non deve sospendere il trattamento con Tocilizumab STADA senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati possono verificarsi fino a 3 mesi dopo l'ultima dose di Tocilizumab STADA.

Possibili comuni effetti indesiderati gravi: riferisca immediatamente al medico.

Questi sono comuni: possono colpire fino a 1 persona su 10.

Reazioni allergiche durante o dopo l'infusione:

- difficoltà a respirare, oppressione al torace o stordimento
 - eruzione cutanea, prurito, orticaria, tumefazione delle labbra, della lingua o del viso
- Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi **immediatamente** il medico.

Segni di infezioni gravi

- febbre e brividi
- vesciche nella bocca o sulla pelle
- mal di stomaco

Segni e sintomi di tossicità epatica

Questi sono rari: possono colpire fino a 1 persona su 1000

- stanchezza
- dolore addominale
- ittero (ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi)

Se notasse qualcuno di questi sintomi informi il medico **il prima possibile**.

Effetti indesiderati molto comuni: *possono colpire più di 1 persona su 10*

- infezioni delle vie aeree superiori con tipici sintomi quali tosse, naso chiuso, naso che cola, mal di gola e mal di testa
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo).

Effetti indesiderati comuni: *possono colpire fino a 1 persona su 10*

- infezione polmonare (polmonite)
- fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
- febbre delle labbra (herpes simplex orale), formazione di vesciche
- infezioni della pelle (cellulite) talvolta associate a febbre e brividi
- eruzione cutanea e prurito, orticaria
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- infezione agli occhi (congiuntivite)
- mal di testa, capogiri, pressione sanguigna elevata
- ulcere della bocca, mal di stomaco
- ritenzione idrica (edema) nella parte inferiore delle gambe, aumento del peso
- tosse, respiro corto
- basso numero dei globuli bianchi (neutropenia, leucopenia) rilevato tramite gli esami del sangue
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)

- aumento della bilirubina come evidenziato negli esami del sangue
- bassi livelli di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue).

Effetti indesiderati non comuni: *possono colpire fino a 1 persona su 100*

- diverticolite (febbre, nausea, diarrea, stipsi, mal di stomaco)
- aree arrossate e gonfie nella bocca
- elevati livelli di grassi nel sangue (trigliceridi)
- ulcera gastrica
- calcoli renali
- ipotiroidismo.

Effetti indesiderati rari: *possono colpire fino a 1 persona su 1000*

- sindrome di Stevens-Johnson (eruzione cutanea, che può comportare formazione di vesciche gravi e desquamazione della pelle)
- reazioni allergiche fatali (anafilassi [fatale])
- infiammazione del fegato (epatite), ittero

Effetti indesiderati molto rari: *possono colpire fino a 1 persona su 10000*

- basso numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine negli esami del sangue
- insufficienza epatica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Bambini affetti da AIGs

In generale, nei pazienti affetti da AIGs sono stati osservati effetti indesiderati di tipo simile a quelli nei pazienti adulti affetti da AR. Alcuni effetti indesiderati sono stati osservati più frequentemente: infiammazione di naso e gola, diarrea, bassi globuli bianchi e aumento degli enzimi del fegato.

Bambini affetti da AIGp

In generale, gli effetti indesiderati nei pazienti AIGp erano di tipo simile a quelli osservati nei pazienti adulti con AR. Alcuni effetti indesiderati sono stati osservati più frequentemente: infiammazione di naso e gola, mal di testa, sensazione di malessere (nausea) e globuli bianchi più bassi.

5. Come conservare Tocilizumab STADA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta dei flaconcini dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare i flaconcini in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Le informazioni sulla conservazione e sui tempi di utilizzo di tocilizumab, una volta diluito e pronto per l'uso, sono riportate al paragrafo "Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari".

Tenere il(i) flaconcino(i) nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come

eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tocilizumab STADA

- Il principio attivo è tocilizumab.
Ciascun flaconcino da 4 mL contiene 80 mg di tocilizumab (20 mg/mL).
Ciascun flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di tocilizumab (20 mg/mL).
Ciascun flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di tocilizumab (20 mg/mL).
- Gli altri componenti sono saccarosio (E 473), polisorbato 80 (E 433), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, arginina cloridrato, e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tocilizumab STADA e contenuto della confezione

Tocilizumab STADA è un concentrato per soluzione per infusione. Il concentrato è un liquido di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro.

Tocilizumab STADA è fornito in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica) contenente 4 mL, 10 mL o 20 mL di concentrato. Confezioni da 1 e 4 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Produttore

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere sottoposti a un esame visivo prima della somministrazione, onde escludere la presenza di sostanza particellata o segni di alterazione del colore. Si devono diluire solo le soluzioni di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle visibili. Usare un ago e una siringa sterili per preparare Tocilizumab STADA.

Pazienti affetti da AR e COVID-19

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di Tocilizumab STADA concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di Tocilizumab STADA concentrato (0,4 mL/kg) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 mL. Il volume finale deve essere di 100 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Uso nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso ≥ 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di Tocilizumab STADA concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di Tocilizumab STADA concentrato (**0,4 mL/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 mL. Il volume finale deve essere di 100 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGs di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di Tocilizumab STADA concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di Tocilizumab STADA concentrato (**0,6 mL/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 50 mL. Il volume finale deve essere di 50 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGp di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di Tocilizumab STADA concentrato necessario al dosaggio del paziente. La quantità necessaria di Tocilizumab STADA concentrato (**0,5 mL/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 50 mL. Il volume finale deve essere di 50 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca da infusione per evitare la formazione di schiuma.

Tocilizumab STADA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.