

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Tuyory 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

UnmL 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 prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 80 mg contiene 0,10 mmol (1,76 mg) di sodio e 2 mg (0,5 mg/mL) di polisorbato 80.

Ogni flaconcino da 200 mg contiene 0,20 mmol (4,39 mg) di sodio e 5 mg (0,5 mg/mL) di polisorbato 80.

Ogni flaconcino da 400 mg contiene 0,39 mmol (8,79 mg) di sodio e 10 mg (0,5 mg/mL) di polisorbato 80.

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 un pH di 6,2 – 6,8 e una osmolalità di 160 - 220 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite Reumatoide (AR)

Tuyory, in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per:

- il trattamento dell'AR severa, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a severa in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano risultati 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, Tuyory può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Tocilizumab 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 MTX.

Malattia da coronavirus 2019 (COVID-19)

Tuyory è indicato per il trattamento del COVID-19 negli adulti in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica.

Artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs)

Tuyory è indicato per il trattamento dell'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. Tuyory può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

Poliartrite idiopatica giovanile (AIGp)

Tuyory in associazione con MTX è indicato per il trattamento della 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. Tuyory può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Tuyory è indicato per il trattamento della CRS indotta dai linfociti CAR-T (chimeric antigen receptor t cell) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni.

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, dell'AIGp o della CRS.

A tutti i pazienti trattati con Tuyory deve essere consegnata la Scheda 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 anomalie dei parametri di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

- Anomalie degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN)	Modificare la dose di MTX se appropriato. Per aumenti persistenti entro questo intervallo, ridurre la dose di tocilizumab a 4 mg/kg o interrompere il trattamento fino a che l'alaninaamminotransferasi (ALT) o l'aspartatoamminotransferasi (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 il trattamento.
> 5 volte ULN	Sospendere il trattamento.

- 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 il trattamento alla dose di 4 mg/kg e aumentarla a 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato.
ANC < 0,5	Sospendere il trattamento.

- 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 il trattamento alla dose di 4 mg/kg e aumentarla a 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato.
< 50	Sospendere il trattamento.

Pazienti affetti da COVID-19

La posologia raccomandata per il trattamento di COVID-19 è una singola infusione endovenosa di 8 mg/kg per peso corporeo 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 anomalie dei valori di laboratorio:

Tipo di esame di laboratorio	Valori di laboratorio	Azione
Enzimi epatici	> 10 volte ULN	

Conta assoluta di neutrofili	$< 1 \times 10^9/L$	La somministrazione di tocilizumab non è raccomandata.
Conta piastrinica	$< 50 \times 10^3/\mu L$	

Sindrome da rilascio di citochine (CRS) (adulti e pazienti pediatrici)

La posologia raccomandata per il trattamento della CRS mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti è pari a 8 mg/kg nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o a 12 mg/kg nei pazienti di peso inferiore a 30 kg. Tocilizumab può essere somministrato in monoterapia o in associazione con corticosteroidi.

In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi di CRS dopo la prima dose, possono essere somministrate fino a 3 dosi supplementari di tocilizumab. L'intervallo tra dosi consecutive deve essere di almeno 8 ore. Nei pazienti affetti da CRS non sono raccomandate dosi superiori a 800 mg per infusione.

I pazienti affetti da CRS severa o potenzialmente letale presentano spesso citopenia o livelli elevati di ALT o AST dovuti al tumore maligno sottostante, a una precedente chemioterapia mirata alla deplezione dei linfociti o alla CRS.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani di età > 65 anni non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio. 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. Pertanto, non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazione pediatrica

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. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

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 altre terapie 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-morbidity 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.

- Anomalie degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Modificare la dose di MTX 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 se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN).
> 5 × ULN	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento 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 ×10⁹ /L)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di tocilizumab.. Quando la ANC aumenta sopra 1 × 10 ⁹ /L riprendere il trattamento.
ANC < 0,5	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule × 10³ /μL)	Azione
Da 50 a 100	Modificare la dose di MTX se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica risale a > 100 ×10 ³ /μL riprendere il trattamento.
< 50	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento 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. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

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 altre terapie 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'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anomalie degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Modificare la dose di MTX 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 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 il trattamento nell'AIGp per un'anomalia 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 1×10^9 /L riprendere il trattamento.
ANC < 0,5	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule × 10 ³ /μL)	Azione
Da 50 a 100	Modificare la dose di MTX se appropriato. Interrompere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica risale a > 100 × 10 ³ /μL riprendere il trattamento.
< 50	Sospendere tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs per un'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della dose di tocilizumab dovuta ad anomalie 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.

CRS

Tocilizumab può essere usato nei pazienti pediatrici (di età uguale o superiore a 2 anni) con la stessa posologia degli adulti con CRS. Vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione, sottosezione Sindrome da rilascio di citochine (CRS) (adulti e pazienti pediatrici) .

Modo di somministrazione

Dopo diluizione, questo medicinale deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di un'ora. Se si manifestano segni e sintomi di una reazione correlata all'infusione, rallentare o interrompere l'infusione e somministrare subito medicinali/cure di supporto appropriati; (vedere paragrafo 4.4).

È necessario prestare attenzione per evitare l'esposizione al DEHP proveniente dalle sacche per infusione in PVC. Utilizzare preferibilmente sacche per infusione in PVC, polipropilene (PP) o polietilene (PE) prive di DEHP per ridurre i potenziali rischi.

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

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

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

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso < 30 kg

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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). 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 grave, fino a quando questa non risulti controllata (vedere paragrafo 4.8). Gli operatori sanitari devono essere cauti nel considerare l'uso di questo medicinale 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, 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 (TB)

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 TB latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicobatterica standard prima di iniziare il trattamento. 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 si verificano segni/sintomi (ad esempio, tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre moderata), indicativi di infezione tubercolare, durante o dopo la terapia con questo medicinale.

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). Questo medicinale 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 di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità gravi 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 di 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. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra reazione di ipersensibilità grave / reazione correlata all'infusione grave, la somministrazione di tocilizumab deve essere interrotta immediatamente e il trattamento 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 danno epatico grave indotto da farmaco, 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. 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 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 deve essere interrotto.

Anomalie 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 ANC inferiore a 2×10^9 /L. Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento in pazienti che presentano una bassa conta di piastrine (cioè conta piastrinica inferiore a 100×10^3 / μ L). Nei pazienti affetti da AR, AIGp e AIGs che sviluppano una ANC < $0,5 \times 10^9$ /L o una conta piastrinica < 50×10^3 / μ 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 AIGp e AIGs 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, AIGp e AIGs i parametri lipidici devono essere valutati a 4 -8 settimane dall'inizio della terapia. Per il trattamento dell'iperlipidemia, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche locali.

Disturbi 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.

Neoplasie

Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. I dati clinici disponibili sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di neoplasie successivamente all'esposizione a tocilizumab. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

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 clinico 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 tosoide del tetano, paragonabile alla risposta osservata nei pazienti trattati con solo MTX. In tutti i pazienti, in particolare nei soggetti affetti da AIGp e AIGs, prima di iniziare la terapia, 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 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 disturbi 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, AIGp o AIGs. Questo medicinale 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 PCR (proteina C reattiva) non è stata stabilita; vedere paragrafo 5.1.
- Questo medicinale 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

Questo medicinale 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 ospedalizzati 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 è non 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.

Anomalie ematologiche

La somministrazione del trattamento non è raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 che sviluppano una ANC $< 1 \times 10^9$ /L o una conta piastrinica $< 50 \times 10^3$ μ 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.

Sodio

Dopo diluizione con una soluzione di sodio cloruro allo 0.9 %, la soluzione per infusione preparata contiene 230,6 mg di sodio per dose massima di 800 mg equivalente a 11,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo aspetto deve essere considerato nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Polisorbato

Questo medicinale contiene 2 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 80 mg, 5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 200 mg e 10 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 400 mg, equivalenti a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Si deve tener conto dei pazienti con allergie note.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti 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, 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 clinico 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 un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tocilizumab in donne in gravidanza. Uno studio condotto su animali ha evidenziato 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.

Tuyory 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. La decisione di interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Tuyory deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

Tuyory altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ad es. capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

AR, AIGs, AIGp e CRS

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono le infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

Le reazioni avverse più gravi sono le infezioni gravi, le complicanze della diverticolite e le reazioni di ipersensibilità.

COVID-19

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono l'aumento delle transaminasi epatiche, la stipsi e le infezioni delle vie urinarie.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con tocilizumab nelle sperimentazioni cliniche 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 (SOC) secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (\geq

1/1 000, < 1/100) , raro ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000) o molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Pazienti affetti da AR

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse 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

SOC MedDRA	Categorie di frequenza con termini preferiti				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, 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, capogiri			
Patologie dell'occhio		Congiuntivite			
Patologie vascolari		Ipertensione			
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	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson ³	

SOC MedDRA	Categorie di frequenza con termini preferiti				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie renali e urinarie			Nefrolitiasi		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni di ipersensibilità			
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*			

* Include aumenti rilevati 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 tocilizumab negli studi clinici.

Pazienti affetti da COVID-19

La valutazione della sicurezza di questo medicinale in pazienti affetti da COVID-19 si è basata su 3 sperimentazioni randomizzate, in doppio cieco e controllate con placebo (Studi clinici ML42528, WA42380 e WA42511). Complessivamente, in questi studi clinici 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 delle SOC 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

MedDRA SOC	Termini preferiti e frequenza Comune
Infezioni e 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 clinici WA42511, WA42380 e ML42528

Pazienti affetti da AIGs e AIGp

Le reazioni avverse nei pazienti con AIGs e AIGp trattati con tocilizumab sono riportate nella Tabella 3 e presentate in base alla classificazione per SOC MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$) o non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$).

Tabella 3. Elenco delle reazioni avverse 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 MeDRA	Termini preferiti (PT)	Frequenza		
		Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Molto comune	Comune	Non comune
	Infezioni delle vie aeree superiori	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 all'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 relative all'infusione in pazienti con AIGp incluse ma non limitate a cefalea, nausea e ipotensione

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Pazienti affetti da AR

Infezioni

Negli studi clinici 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 clinico 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. Le infezioni gravi riportate, alcune con esito fatale, sono state tubercolosi attiva, che si poteva presentare con malattia intrapolmonare o extrapolmonare, infezioni polmonari invasive, incluse la candidosi, l'aspergillosi, la coccidioidomicosi e la pneumocistosi, polmonite, 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 il trattamento sono stati principalmente riportati come complicanze della diverticolite, tra cui peritonite purulenta generalizzata, perforazione del tratto gastrointestinale inferiore, fistole e ascessi.

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici controllati a 6 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 (rash, orticaria). Tali eventi non hanno determinato limitazioni al trattamento.

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4 009, 0,2 %) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 pazienti su 4 009 (1,4 %) trattati 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).

Neutrofili

Negli studi clinici controllati a 6 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 6 mesi.

Piastrine

Negli studi clinici controllati a 6 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 6 mesi.

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

Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi clinici controllati a 6 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 x ULN e lo 0,4 % ha avuto un rialzo > 2 x 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 clinici controllati a 6 mesi.

Parametri lipidici

Durante i 6 mesi di studi clinici controllati, 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 6 mesi.

Reazioni cutanee

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

Pazienti affetti da COVID-19

Infezioni

Nella popolazione aggregata valutabile per la sicurezza degli Studi clinici 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 endovena e nel 30,5 % e nel 22,9 % dei pazienti trattati con placebo.

Anomalie dei parametri di laboratorio

L'incidenza delle anomalie dei parametri di laboratorio è stata generalmente simile tra i pazienti affetti da COVID-19 trattati con una o due dosi di tocilizumab endovena e quelli trattati con placebo nelle sperimentazioni randomizzate, in doppio cieco e controllate 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 endovena rispetto ai trattati con placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In generale, le reazioni avverse nei pazienti affetti da AIGp e AIGs sono risultate simili per tipologia a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR, vedere paragrafo 4.8.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate nei 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 delle reazioni avverse nei pazienti affetti da AIGp può essere osservata in Tabella 3. 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. Rispetto alla popolazione adulta AR, eventi di nasofaringite, cefalea, nausea e diminuzione della conta dei neutrofili 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 del tratto respiratorio superiore.

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 all'infusione

Nei pazienti con AIGp, si definiscono reazioni correlate all'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 all'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 medicinale 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 di 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 clinico 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.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate nei 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 dal placebo 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. La frequenza delle reazioni avverse 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 aumenti di colesterolo 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 all'infusione

Si definiscono reazioni correlate all'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 grave e potenzialmente letale ed ha determinato la sospensione del trattamento 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 di 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. E' stata osservata una riduzione al limite inferiore del valore normale in 15 pazienti ad un qualche momento dello studio clinico.

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.

Pazienti affetti da CRS

La sicurezza di tocilizumab nella CRS è stata valutata in un'analisi retrospettiva su dati ricavati dalle sperimentazioni cliniche, in cui 51 pazienti sono stati trattati con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg nei pazienti di peso inferiore a 30 kg) per via endovenosa per la CRS indotta dai linfociti CAR-T severa o potenzialmente letale, con o senza corticosteroidi supplementari ad alte dosi. È stata somministrata una mediana di 1 dose di tocilizumab (range, 1-4 dosi).

Immunogenicità

Durante il trattamento con tocilizumab possono svilupparsi anticorpi diretti contro tocilizumab. Si può osservare una correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli 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 reazioni avverse gravi, benché si sia osservata una neutropenia dose-limitante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Tuyory è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'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 mIL6R). 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 epidina con aumento della disponibilità di ferro. Nei pazienti trattati, 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 clinici 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 clinici è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20 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 clinico della durata di due anni con analisi pianificate alla settimana 24, alla settimana 52 e alla settimana 104, ha valutato 1 196 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 clinico 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 ACR 20. 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 1 220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 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 clinici, i pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 a 6 mesi significativamente più elevati 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 clinici 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 clinici.

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 aggregati degli Studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 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	
settimana	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %*						

ACR - American College of Rheumatology (ACR) criteria
 TCZ - tocilizumab
 MTX - metotrexato

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 variazione media rispetto al 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 - metotrexato
 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, 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 di 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 di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) ed una iniezione sottocute di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione sottocute di adalimumab (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 (SC) n = 163	p-value^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (95% CI)	-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

^ail 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 obiettivi continui.

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

IV = endovenosa

SC = sottocutanea

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

Il profilo clinico complessivo degli eventi avversi è risultato simile fra tocilizumab ed adalimumab. La proporzione di pazienti con eventi avversi gravi era bilanciata fra i gruppi di trattamento (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). I tipi di reazioni avverse nel braccio di tocilizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto delle reazioni tocilizumab e le reazioni avverse 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 anomalie marcate era più alta con tocilizumab rispetto 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 (vedere Tabella 1).

AR precoce, MTX naïve

Lo Studio VII (WA19926), uno studio clinico 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 endovena, 4 o 8 mg/kg ogni 4 settimane in terapia di associazione con MTX, tocilizumab endovena 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 clinico, 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 DAS 28				
settimana 52 n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR				
settimana 24 ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
settimana 52 ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (variazione media aggiustata rispetto al basale)				
settimana 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Endpoint Radiografici (variazione media rispetto al basale)				

	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
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
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

TCZ – tocilizumab

MTX – metotrexato

ACR - American College of Rheumatology (ACR) criteria

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

‡p-value < 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 del gruppo collaborativo RECOVERY (randomised evaluation of COVID-19 therapy) condotto in pazienti adulti ospedalizzati con diagnosi di COVID-19

Lo Studio RECOVERY è stato un ampio studio clinico randomizzato, controllato, in aperto e multicentrico condotto nel Regno Unito per valutare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti potenziali in pazienti adulti ospedalizzati 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 4 116 pazienti randomizzati, con 2 022 pazienti nel braccio tocilizumab + terapia standard e 2 094 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 %: 0,76; 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 %: -7,0 %; -1,3 %), in linea con l'analisi primaria. L'hazard ratio era pari a 0,79 (IC al 95 %: 0,70; 0,89) nel sottogruppo predefinito di pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici al basale e a 1,16 (IC al 95 %: 0,91; 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 [1,12; 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 % (619/1754) nel braccio tocilizumab + terapia standard e al 42 % (754/1800) nel braccio trattato solo con la sola terapia standard (rischio relativo [IC al 95 %] = 0,84, [0,77; 0,92] $p < 0,0001$)

Popolazione pediatrica affetta AIGs

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab nel trattamento dell'AIGs attiva è stata valutata in uno studio clinicorandomizzato, 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 al 0,5 mg/kg di prednisone equivalente. L'efficacia per il trattamento della sindrome da attivazione macrofagica (MAS) 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 ha 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
ACR 30 per l'AIG	90,7 % ¹	24,3 %
ACR 50 per l'AIG	85,3 % ¹	10,8 %
ACR 70 per l'AIG	70,7 % ¹	8,1 %

ACR 90 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 di $\geq 0,13$) è stata significativamente maggiore rispetto alla percentuale dei pazienti trattati con placebo, 77% rispetto a 19% ($p < 0,0001$).

Parametri di laboratorio

Tra i pazienti trattati con tocilizumab, 50 su 75 (67 %) presentavano al basale livelli di emoglobina al di sotto del limite inferiore del valore normale (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 ($p < 0,0001$).

Popolazione pediatrica affetta AIGp

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab è stata valutata in uno studio clinico suddiviso in 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 endovena a 8 mg/kg. ogni 4 settimane per 4 dosi. I pazienti con peso < 30 Kg erano randomizzati 1:1 a ricevere o tocilizumab endovena 8 mg/kg o 10 mg/kg ogni 4 settimane per 4 dosi. I pazienti che avevano completato la Parte I dello studio clinico e raggiungevano almeno una risposta ACR30 per AIGp 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 AIGp 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 ACR 30 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 percentuali 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 tocilizumab) 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 tocilizumab, aveva raggiunto l'ACR30 per l'AIG o più alta.

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

Tasso di risposta	Tocilizumab n = 82	Placebo n = 81
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

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

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 percentuale 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	
	Si (n = 23)	No (n = 58)	Si (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)

TCZ = tocilizumab

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.

CRS

L'efficacia di tocilizumab nel trattamento della CRS è stata valutata in un'analisi retrospettiva su dati ricavati da sperimentazioni cliniche condotte con terapie basate su linfociti CAR-T (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) per il trattamento di tumori maligni ematologici. I pazienti valutabili sono stati trattati con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg nei pazienti di peso < 30 kg) per CRS severa o potenzialmente letale, con o senza corticosteroidi supplementari ad alte dosi; nell'analisi è stato incluso solo il primo episodio di CRS. La popolazione di efficacia della coorte tisagenlecleucel comprendeva 28 maschi e 23 femmine (per un totale di 51 pazienti) di età mediana pari a 17 anni (range, 3–68 anni). Il tempo mediano dall'insorgenza della CRS alla prima dose di tocilizumab è stato di 3 giorni (range, 0–18 giorni). La risoluzione della CRS è stata definita come assenza di febbre e nessun trattamento con vasopressori per almeno 24 ore. I pazienti sono stati considerati responsivi se la CRS si è risolta entro 14 giorni dalla prima dose di tocilizumab, se non si sono rivelate necessarie più di 2 dosi e se per il trattamento non sono stati usati farmaci diversi da tocilizumab e corticosteroidi. Trentanove pazienti (76,5 %; IC al 95 %: 62,5 %–87,2 %) hanno ottenuto una risposta. In una coorte indipendente di 15 pazienti (range: 9–75 anni) affetti da CRS indotta da axicabtagene ciloleucel, il 53 % dei soggetti ha manifestato una risposta.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tocilizumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine indotta dai linfociti CAR-T.

COVID-19

L'Agenzia europea dei 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

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: area sotto la curva (AUC) allo stato stazionario = $38\,000 \pm 13\,000$ 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 DS) allo steady-state dell'AUC, C_{\min} e C_{\max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $50\,000 \pm 16\,800$ μ g·h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL e $226 \pm 50,3$ μ g/mL, 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 incrementi di efficacia minori rispetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab; di conseguenza, non è stato dimostrato un aumento dell'efficacia clinicamente rilevante in pazienti trattati con dosi di 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 (AUC_{0-28}) = 18 312 (5184) ora $\cdot\mu$ g/mL, concentrazione al giorno 28 (C_{day28}) = 0,934(1,93) μ g/mL e concentrazione massima (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/mL. Sono state inoltre stimate l' AUC_{0-28} , la C_{day28} 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 42,240 (11,520) ora $\cdot\mu$ 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 endovenosa di tocilizumab 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 speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici 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 compromissione renale lieve. Una compromissione renale lieve (clearance della creatinina secondo il metodo Cockcroft-Gault $<$ 80 mL/min e \geq 50 mL/min) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici 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 per via endovenosa ogni 2 settimane (pazienti con un peso corporeo ≥ 30 kg), con 12 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane (pazienti con un peso corporeo < 30 kg), con 162 mg per via sottocutanea ogni settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg) o con 162 mg per via sottocutanea ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 11. Parametri farmacocinetici (PK) medi \pm DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa in soggetti affetti da AIGs

Parametro PK di tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W below 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
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

* $\tau = 2$ settimane per i regimi endovenosi

Dopo somministrazione endovenosa, 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 si attesta fino a 16 giorni per i due gruppi di peso corporeo (8 mg/kg per peso corporeo ≥ 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 per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg per via sottocutanea ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 12. Parametri farmacocinetici (PK) medi \pm DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa in soggetti affetti da AIGp

Parametro PK di tocilizumab	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W < 30 kg
------------------------------------	--	---

C _{max} (µg/mL)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C _{trough} (µg/mL)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C _{mean} (µg/mL)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
C _{max} d'accumulo	1,04	1,01
C _{trough} d'accumulo	2,22	1,43
C _{mean} d'accumulo o AUCτ*	1,16	1,05

*τ = 4 settimane per i regimi endovenosi

Dopo somministrazione endovenosa, 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 ≥ 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 ≥ 30 kg o 10 mg/kg per peso corporeo < 30 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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 carcinogenico intrinseco.

I dati non-clinici 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 non-clinici 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
 Polisorbato 80 (E 433)
 Sodio fosfato dibasico diidrato,
 Sodio fosfato monobasico diidrato,

Acido fosforico concentrato (per aggiustamenti del pH),
Sodio idrossido (per aggiustamenti del pH),
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

24 mesi: 80 mg/4 mL

30 mesi: 200 mg/10 mL

30 mesi: 400 mg/20 mL

Prodotto diluito

Dopo diluizione, la soluzione per infusione preparata si mantiene stabile dal punto di vista fisico e chimico in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Può essere conservata per 50 ore a 30°C e fino a 4 settimane frigorifero a 2°C–8°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata 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 i flaconcini 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 dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tuyory 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 particolato o segni di cambiamento del colore. Devono essere diluite solo le soluzioni con aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle visibili. Usare un ago e una siringa sterili per preparare il prodotto.

Per la somministrazione per infusione, devono essere utilizzate solo sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) polipropilene (PP) o polietilene (PE).

Pazienti adulti affetti da AR, CRS (≥ 30 kg) e COVID-19

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di 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.

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso ≥ 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di 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 e CRS di peso <30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di 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

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di concentrato necessario al dosaggio del paziente. La quantità necessaria di 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.

Tuyory è monouso.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004
EU/1/26/2022/005
EU/1/26/2022/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DATA DELL'ULTIMO RINNOVO

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab in 0,9 mL.

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante, appartenente alla sottoclasse di immunoglobuline G1 (IgG1)

Eccipienti con effetto noto

Ogni siringa da 162 mg/0,9 mL contiene 0,27 mg (0,3 mg/mL) di polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione) in siringa preriempita.

Soluzione da trasparente a leggermente giallastra con un pH di 5,8 – 6,2 e una osmolalità di 240 - 360 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide (AR)

Tuyory, in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per

- il trattamento dell'AR severa, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a severa in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano risultati 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, Tuyory può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Tocilizumab 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 metotrexato.

Artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs)

Tuyory è indicato per il trattamento dell'AIGs attiva in pazienti di età uguale o superiore a 1 anno che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Tuyory può essere somministrato in monoterapia (in caso

di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

Poliartrite idiopatica giovanile (AIGp)

Tuyory in associazione con MTX è indicato per il trattamento della 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. Tuyory può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Arterite a cellule giganti (ACG)

Tuyory è indicato per il trattamento dell'ACG in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tocilizumab in formulazione sottocutanea viene somministrato con l'ausilio di una siringa preriempita monouso dotata di dispositivo di sicurezza per l'ago (PFS+NSD). Treatment should be initiated by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of RA, sJIA, pJIA and/ or GCA. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, dell'AIGs, dell'AIGp e/o dell'ACG. La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Questo medicinale può essere iniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea devono procedere alla somministrazione della prima dose sottocutanea al momento della successiva dose endovenosa programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con Tuyory deve essere consegnata la Scheda per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del rispettivo genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o il rispettivo genitore/tutore a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti affetti da AR

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana.

Sono disponibili informazioni limitate sul passaggio di un paziente dalla terapia con tocilizumab formulazione endovenosa a tocilizumab formulazione sottocutanea a dose fissa. Deve essere rispettato l'intervallo di somministrazione di una volta a settimana.

I pazienti che passano dalla formulazione endovenosa alla formulazione sottocutanea devono procedere alla somministrazione della prima dose sottocutanea al posto della successiva dose endovenosa programmata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

Pazienti affetti da ACG

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana in associazione a un ciclo di glucocorticoidi a dose progressivamente ridotta. Questo medicinale può essere usato da solo dopo l'interruzione della terapia con glucocorticoidi. Tocilizumab in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute (vedere paragrafo 4.4).

In considerazione della natura cronica della ACG, il trattamento oltre le 52 settimane deve essere guidato dall'attività della malattia, dal giudizio del medico e dalla scelta del paziente.

Pazienti affetti da AR e ACG

Aggiustamenti della dose dovute ad anomalie di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

- Anomalie degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 × volte il limitesuperiore del valore normale (Upper Limit of Normal, ULN)	<p>Modificare la dose di DMARD (AR) o di agenti immunomodulatori (ACG) concomitanti, se appropriato.</p> <p>Per aumenti persistenti entro questo intervallo, ridurre la frequenza del dosaggio di tocilizumab a un'iniezione ogni due settimane o interrompere il trattamento fino a che l'alaninaaminotransferasi (ALT) o l'aspartatoaminotransferasi (AST) non si siano normalizzate..</p> <p>Riprendere con un'iniezione settimanale o ogni due settimane, secondo quanto clinicamente appropriato.</p>
Da > 3 a 5 × volte ULN	<p>Interrompere la somministrazione del trattamento fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN).</p> <p>Per incrementi persistenti > 3 volte ULN (confermati da un test ripetuto, vedere paragrafo 4.4), sospendere il trattamento.</p>
> 5 × ULN	Sospendere il trattamento.

- Bassa conta assoluta dei neutrofilici (ANC)

Nei pazienti non precedentemente trattati con tocilizumab, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofilici (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	<p>Interrompere la somministrazione di tocilizumab.</p> <p>Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/L$ riprendere il trattamento alla dose di una volta ogni due settimane e aumentarla a una volta a settimana secondo quanto clinicamente appropriato.</p>
ANC < 0,5	Sospendere il trattamento.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^3/\mu L$)	Azione
Da 50 a 100	<p>Interrompere la somministrazione di tocilizumab.</p> <p>Quando la conta piastrinica è $> 100 \times 10^3/\mu L$ riprendere il trattamento alla dose di una volta ogni due settimane e aumentarla a una volta a settimana secondo quanto clinicamente appropriato.</p>

< 50	Sospendere il trattamento.
------	----------------------------

Pazienti affetti da AR e ACG

Dose dimenticata

Se un paziente che sta assumendo tocilizumab una volta a settimana salta un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere direttamente la dose programmata successiva.

Se un paziente che sta assumendo tocilizumab ogni due settimane dimentica un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata immediatamente e quelle successive come programmato.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti anziani di età > 65 anni.

Compromissione renale:

Non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Tocilizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della formulazione sottocutanea di tocilizumab nei bambini con meno di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La modificazione della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione regolare del peso corporeo del paziente valutata nel tempo. Tocilizumab può essere usato in monoterapia o in associazione con MTX.

Pazienti affetti da AIGs

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 1 anno è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

I pazienti devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con tocilizumab.

Pazienti affetti da AIGp:

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 2 anni è di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

Pazienti affetti da AIGs e AIGp

Aggiustamenti della dose dovuti ad anomalie di laboratorio

Se appropriato, è necessario modificare la dose o interrompere la somministrazione della terapia concomitante con MTX e/o con altri medicinali e sospendere il trattamento con tocilizumab finché non sia stata valutata la situazione clinica. Poiché l'AIGs e l'AIGp si associano a molte comorbilità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere il trattamento con tocilizumab per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anomalie negli enzimi epatici

Valore di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. In caso di aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere il trattamento con tocilizumab fino alla normalizzazione dei livelli di ALT/AST.
Da > 3 a 5 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni di cui sopra (da > 1 a 3 volte ULN).
> 5 volte ULN	Interrompere il trattamento con tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Valore di laboratorio (cellule × 10⁹/L)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Sospendere la somministrazione di tocilizumab. Quando la ANC si innalza a > 1 × 10 ⁹ /L, riprendere il trattamento .
ANC < 0,5	Interrompere il trattamento con tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valore di laboratorio (cellule × 10³/μL)	Azione
Da 50 a 100	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Sospendere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica è > 100 × 10 ³ /ML, riprendere il trattamento.
< 50	Interrompere il trattamento con tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della frequenza di somministrazione di tocilizumab per anomalie di laboratorio non è stata studiata nei pazienti affetti da AIGs o AIGp.

La sicurezza e l'efficacia di tocilizumab in formulazione sottocutanea nei bambini affetti da condizioni diverse dall'AIGs o dall'AIGp non sono state stabilite.

I dati disponibili con la formulazione endovenosa suggeriscono che il miglioramento clinico si osserva entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con tocilizumab. Occorre attentamente riconsiderare se continuare la terapia in un paziente che non mostri miglioramenti in questo lasso di tempo.

Dose dimenticata

Se un paziente che sta assumendo tocilizumab una volta a settimana salta un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata il giorno programmato successivo.

Se un paziente che sta assumendo tocilizumab ogni due settimane salta un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla somministrazione prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata immediatamente e quelle successive come programmato.

Se un paziente affetto da AIGp dimentica un'iniezione sottocutanea di tocilizumab e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, la dose dimenticata deve essere somministrata non appena il paziente se ne ricorda e quella successiva deve essere iniettata regolarmente nel giorno e all'ora previsti. Se un paziente ha dimenticato un'iniezione sottocutanea di tocilizumab e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose prevista oppure il paziente non è sicuro di quando iniettare tocilizumab, è necessario rivolgersi al medico o al farmacista.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi questo medicinale. L'intero contenuto (0,9 mL) della siringa preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La siringa preriempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Tuyory a in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive, severe (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tuyory in formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa.

Tuyory in formulazione sottocutanea non è indicato per bambini affetti da AIGs di peso inferiore a 10 kg.

Tracciabilità

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

Tutte le indicazioni

Infezioni

In pazienti in terapia con agenti immunosoppressori incluso tocilizumab sono state riportate infezioni gravi e a volte fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento 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 grave, fino a quando questa non risulti controllata (vedere paragrafo 4.8). Gli operatori sanitari devono essere cauti nel considerare l'uso di questo medicinale 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 agenti immunosoppressori come tocilizumab, poiché segni e sintomi di un'inflammatione acuta possono risultare mitigati a causa della soppressione dei reagenti 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 piccoli con AIGs o AIGp che possono essere meno in grado di comunicare i propri sintomi) e i genitori/tutori 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 tutti i pazienti 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 iniziare il trattamento. 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 e i genitori/tutori di pazienti affetti da AIGs o AIGp devono essere informati di rivolgersi al medico se si verificano segni/sintomi (ad esempio, tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre moderata), indicativi di infezione tubercolare, durante o dopo la terapia con questo medicinale.

Riattivazione virale

Riattivazione virale (ad esempio virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con farmaci biologici per il trattamento dell'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 in pazienti trattati con tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Questo medicinale 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 può essere associata a perforazione gastrointestinale.

Reazioni di ipersensibilità

In associazione al trattamento con tocilizumab sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità durante il precedente trattamento con tocilizumab, sebbene abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra reazione di ipersensibilità grave, la somministrazione di tocilizumab deve essere interrotta immediatamente, deve essere iniziata una terapia appropriata e il trattamento deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

Il trattamento con tocilizumab, soprattutto se somministrato in concomitanza con MTX, può associarsi a rialzi 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 rialzi 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 danno epatico grave indotto da farmaco, 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. 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 in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con ALT o AST al basale > 5 volte ULN, il trattamento non è raccomandato.

Nei pazienti affetti da AR, ACG, 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 il trattamento deve essere interrotto.

Anomalie 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 ANC inferiore a $2 \times 10^9/L$. Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento con Tuvyry in pazienti che presentano una bassa conta piastrinica (cioè conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\mu L$). Nei pazienti 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 e ACG 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 somministrazione e successivamente secondo i principi della buona pratica clinica (vedere paragrafo 4.2).

Parametri lipidici

Sono stati osservati rialzi 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. In tutti i pazienti i parametri lipidici devono essere valutati a 4-8 settimane dall'inizio della terapia. Per il trattamento dell'iperlipidemia, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche locali.

Disturbi 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.

Neoplasie

Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. I dati clinici disponibili sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di neoplasie successivamente all'esposizione a tocilizumab. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Vaccinazioni

Vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con questo medicinale poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica. In uno studio clinico 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 tosoide del tetano, paragonabile alla risposta osservata nei pazienti trattati con solo MTX. In tutti i pazienti, e in particolare in quelli pediatrici o anziani, prima di iniziare la terapia 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 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 disturbi 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. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in associazione ad altri agenti biologici.

Pazienti affetti da ACG

Tocilizumab in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute, in quanto l'efficacia in questo contesto non è stata stabilita. I glucocorticoidi devono essere somministrati in base al giudizio medico e alle linee guida per la pratica clinica.

Pazienti affetti da AIGs

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una patologia severa potenzialmente letale che può svilupparsi nei pazienti affetti da AIGs. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, tocilizumab non è stato studiato nei pazienti durante episodi di MAS attiva.

Polisorbato

Questo medicinale contiene 0,27 mg di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita da 162 mg/0,9 mL equivalenti a 0,3 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Si deve tener conto dei pazienti con allergie note.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

La somministrazione concomitante di una singola dose di 10 mg/kg 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, FANS o corticosteroidi sulla clearance di tocilizumab in pazienti affetti da AR. Nei pazienti affetti da ACG la dose cumulativa di corticosteroidi non ha fatto osservare alcun effetto sull'esposizione a 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 clinici 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 può 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 fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tocilizumab in donne in gravidanza. Uno studio condotto su animali ha evidenziato 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.

Tuyory non deve essere usato in 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. La decisione di interrompere l'allattamento al seno o di interrompere/astenersi dalla terapia con Tuyory deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I dati non-clinici disponibili non indicano un effetto sulla fertilità del trattamento con tocilizumab.

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

Tuyory altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, es. capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza deriva dai 4 510 pazienti esposti a tocilizumab negli studi clinici; la maggior parte di questi pazienti ha preso parte a studi sulla AR dell'adulto (n = 4 009), mentre i restanti dati derivano da studi sulla ACG (n = 149), sull'AIGp (n = 240) e sull'AIGs (n = 112). Il profilo di sicurezza di tocilizumab in queste due indicazioni si conferma simile e indifferenziato.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con tocilizumab nelle sperimentazioni cliniche e/o nell'esperienza post-marketing basate su segnalazioni spontanee, casi in letteratura e casi tratti da programmi di studi non interventistici sono elencate nella Tabella 1 e presentate in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. Ciascuna categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$) raro, ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), o molto raro ($< 1/10\ 000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse verificatesi nei pazienti trattati con tocilizumab

SOC MedDRA	Categoria di frequenza con termine preferito				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, 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			

SOC MedDRA	Categoria di frequenza con termine preferito				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto 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	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	Reazione in sede di iniezione	Edema periferico, reazioni di ipersensibilità			
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata *			

* Include aumenti rilevati 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 tocilizumab negli studi clinici.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (uso sottocutaneo)

Pazienti affetti da AR

La sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea nel trattamento dell'AR comprende uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico, denominato SC-I. SC-I è stato uno studio di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di 162 mg somministrati ogni settimana rispetto a 8 mg/kg somministrato per via endovenosa in 1262 pazienti affetti da AR. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. La sicurezza e l'immunogenicità osservate con tocilizumab somministrato per via sottocutanea erano in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab in formulazione endovenosa e non sono state osservate nuove o inattese reazioni

avverse al farmaco (vedere Tabella 1). Nei bracci s.c. è stata riscontrata una frequenza maggiore di reazioni correlate al sito di iniezione rispetto alle iniezioni sottocutanee di placebo nei bracci e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nello Studio SC-I, durante la fase controllata di 6 mesi, la frequenza delle reazioni correlate al sito di iniezione è risultata pari al 10,1% (64/631) e al 2,4% (15/631) rispettivamente per le iniezioni settimanali di tocilizumab in formulazione sottocutanea e di placebo in formulazione sottocutanea (gruppo e.v.). Tali reazioni (comprendenti eritema, prurito, dolore ed ematoma) sono state di gravità da lieve a moderata. Per la maggior parte si sono risolte senza ricorrere ad alcun trattamento e per nessuna di queste si è resa necessaria l'interruzione della terapia.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 2,9% dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

Non è emersa una chiara associazione tra le riduzioni della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ e la comparsa di infezioni gravi.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, in nessuno dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale si è verificata una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, è stato registrato un aumento di ALT e AST ≥ 3 volte ULN rispettivamente nel 6,5% e nell' 1,4% dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, il 19% dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 9% in trattamento con la dose sottocutanea settimanale che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Pazienti affetti da AIGs

Il profilo di sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea è stato valutato in 51 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 17 anni) affetti da AIGs. In generale, i tipi di reazioni avverse al farmaco registrate nei pazienti affetti da AIGs sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti affetti da AR (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGs trattati con tocilizumab per via sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGs trattati con tocilizumab per via endovenosa.

Reazioni correlate al sito di iniezione (ISR)

Nello studio sulla formulazione sottocutanea (WA28118), complessivamente il 41,2 % (21/51) dei pazienti affetti da AIGs ha manifestato ISR a tocilizumab per via sottocutanea. Le ISR più comuni sono state eritema, prurito, dolore e gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione. La maggior parte delle ISR segnalate era rappresentata da eventi di grado 1. Tutte le ISR riferite sono state non gravi e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse la somministrazione.

Anomalie di laboratorio

Nello studio in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione sottocutanea (WA28118), il 23,5% dei pazienti trattati con tocilizumab per via sottocutanea ha evidenziato una riduzione della

conta dei neutrofili al di sotto di 1×10^9 /L. Nel 2% dei pazienti trattati con tocilizumab per via sottocutanea è stata registrata una riduzione delle conte piastriniche al di sotto di 100×10^3 / μ L. Il 9,8 % e il 4,0 % dei pazienti trattati con tocilizumab per via sottocutanea hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST ≥ 3 volte ULN.

Parametri lipidici

Nello studio in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione sottocutanea (WA28118), il 23,4% e il 35,4% dei pazienti hanno manifestato un aumento 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 AIGp

Il profilo di sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea è stato anche valutato in 52 pazienti pediatrici affetti da AIGp. L'esposizione totale dei pazienti a tocilizumab in tutta la popolazione esposta affetta da AIGp si è attestata a 184,4 anni-paziente con tocilizumab endovena e a 50,4 annipaziente con tocilizumab sottocute. In generale, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da AIGp è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab, fatta eccezione per le ISR (vedere Tabella 1). I pazienti affetti da AIGp hanno manifestato ISR dopo le iniezioni sottocutanea con maggiore frequenza rispetto ai pazienti affetti da AR dell'adulto.

Infezioni

Nello studio su tocilizumab in formulazione sottocutanea, il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGp trattati con tocilizumab per via sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGp trattati con tocilizumab per via endovenosa.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel complesso, il 28,8 % (15/52) dei pazienti affetti da AIGp ha manifestato ISR alla somministrazione sottocutanea di tocilizumab. Queste ISR si sono verificate nel 44 % dei pazienti di peso ≥ 30 kg, contro il 14,8 % dei pazienti di peso inferiore a 30 kg. Le ISR più comuni sono state eritema in corrispondenza del sito di iniezione, gonfiore, ematoma, dolore e prurito. Tutte le ISR segnalate erano eventi non gravi di grado 1 e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse la somministrazione.

Anomalie di laboratorio

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta a tocilizumab è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di 1×10^9 /L nel 15,4 % dei pazienti trattati con tocilizumab per via sottocutanea. Il 9,6 % e il 3,8 % dei pazienti trattati con tocilizumab sottocute. hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST ≥ 3 volte ULN. Nessun paziente trattato con tocilizumab sottocute ha evidenziato una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3$ / μ L.

Parametri lipidici

Nello studio sulla formulazione sottocutanea, il 14,3 % e il 12,8 % dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento durante il trattamento in studio clinico.

Pazienti affetti da ACG

La sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea è stata valutata in uno studio clinico di fase III (WA28119) condotto su 251 pazienti affetti da ACG. La durata totale in anni-paziente nell'intera popolazione esposta a tocilizumab è stata di 138,5 anni-paziente durante la fase dello studio controllata con placebo e in doppio cieco della durata di 12 mesi. Il profilo di sicurezza complessivo osservato nei gruppi trattati è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab (vedere Tabella 1).

Infezioni

La frequenza di eventi di infezione/infezione severa è risultata ben bilanciata tra il gruppo tocilizumab settimanale (200,2/9,7 eventi ogni 100 anni-paziente) vs. gruppo placebo più 26 settimane di

prednisone a scalare (156,0/4.2 eventi ogni 100 anni-paziente) e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (210,2/12,5 eventi ogni 100 anni paziente).

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale, complessivamente il 6 % (6/100) dei pazienti ha segnalato una reazione avversa in corrispondenza del sito dell'iniezione sottocutanea. Nessuna reazione correlata al sito di iniezione è stata riferita come evento avverso severo o ha imposto l'interruzione del trattamento.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, è stata rilevata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 4 % dei pazienti del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale. Questo dato non è stato osservato in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, un paziente (1 %, 1/100) del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale ha fatto rilevare un singolo evento transitorio di riduzione della conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\mu L$ che non si è associato a eventi emorragici. La riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$ non è stata osservata in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, il 3 % dei pazienti del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di ALT ≥ 3 volte ULN, contro il 2 % dei pazienti del gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nessun paziente del gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare. L'1 % dei pazienti del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di AST > 3 volte ULN, contro nessun paziente dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, il 34 % dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 15 % che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) nel braccio tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (uso endovenoso)

Pazienti affetti da AR

La sicurezza di tocilizumab è stata studiata in 5 studi clinici di Fase III, controllati in doppio cieco e relativi periodi di estensione (vedere paragrafo 5.1).

L'intera popolazione di controllo comprende tutti i pazienti dalle fasi in doppio cieco di ciascuno studio principale dalla randomizzazione fino al raggiungimento del primo cambiamento nel regime di trattamento o ai 2 anni. Il periodo di controllo in 4 degli studi era di 6 mesi e in 1 studio era di 2 anni. Negli studi controllati in doppio cieco 774 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 4 mg/kg in 57 associazione con MTX, 1870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in associazione con MTX/altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in monoterapia.

L'intera popolazione esposta include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tocilizumab nel periodo di controllo in doppio cieco o in fase di estensione in aperto degli studi. Dei 4009 pazienti in questa popolazione, 3 577 hanno ricevuto un trattamento per almeno 6 mesi, 3 296 per almeno un anno, 2806 hanno ricevuto un trattamento per almeno 2 anni e 1 222 per 3 anni.

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 sei 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 con esposizione a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni gravi (batteriche, virali e fungine) è stata di 4,7 eventi per 100 anni-paziente. Le infezioni gravi riportate, alcune con esito fatale, sono state tubercolosi attiva, che si poteva presentare con malattie intrapolmonari o extrapolmonari, infezioni polmonari invasive, incluse la candidosi, l'aspergillosi, la coccidioidomicosi e pneumocistosi, polmonite, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticolite, sepsi e artrite batterica. Sono stati segnalati anche 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 del tratto gastrointestinale inferiore, fistole e ascessi.

Reazioni correlate all'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 (rash, orticaria). Tali eventi non hanno determinato limitazioni al trattamento.

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4 009, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 su 4 009 pazienti (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 per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

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 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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.

Aumenti 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 x ULN e lo 0,4 % ha avuto un rialzo di > 2 x 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

Negli studi clinici controllati a sei 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.

Reazioni cutanee

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

Immunogenicità

Durante il trattamento con tocilizumab possono svilupparsi anticorpi anti-tocilizumab. Si può osservare una correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli 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 per via endovenosa. 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Tuyory è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'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 Creattiva (PCR), della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), della amiloide A sierica (SAA) e del 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 epcidina con aumento della disponibilità di ferro. Nei pazienti trattati, già alla settimana 2 sono state rilevate riduzioni dei livelli della PCR all'interno dell'intervallo di normalità, che si sono poi mantenute durante il trattamento.

Nello studio clinico WA28119 sulla ACG, sono state osservate analoghe riduzioni rapide dei livelli di PCR e VES, unitamente a lievi incrementi della concentrazione emoglobinica corpuscolare media. Nei soggetti sani che hanno ricevuto tocilizumab in dosi da 2 a 28 mg/kg per via endovenosa e da 81 a 162 mg per via sottocutanea, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 2 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Successivamente i neutrofili sono tornati verso i livelli del basale in modo dose dipendente.

I pazienti affetti da AR e ACG hanno manifestato una diminuzione simile (rispetto ai soggetti sani) della conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.8).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AR

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab somministrato per via sottocutanea nel ridurre segni e sintomi dell'AR e la risposta radiografica sono state valutate in due studi multicentrici, randomizzati, controllati e in doppio cieco. Per lo Studio I (SC-I), i pazienti dovevano essere di età > 18 anni, affetti da AR attiva da moderata a severa diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e presentare almeno 4 articolazioni dolenti e 4 articolazioni tumefatte al basale. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. Per lo Studio II (SC-II), i pazienti dovevano essere di età > 18 anni, affetti da AR attiva da moderata a severa diagnosticata in base ai criteri ACR e presentare almeno 8 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte al basale.

Il passaggio dalla formulazione endovenosa con dose di 8 mg/kg una volta ogni 4 settimane alla formulazione sottocutanea con dose di 162 mg una volta ogni due settimane comporta un'alterazione dell'esposizione nel paziente. Benché il grado vari in funzione del peso corporeo del paziente (aumento nei pazienti con peso corporeo ridotto e diminuzione nei pazienti con peso corporeo elevato), l'esito clinico è in linea con quello osservato nei pazienti trattati per via endovenosa.

Risposta clinica

Lo Studio SC-I ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20 % circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. Nello Studio SC-I, 1 262 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con 162 mg di tocilizumab per via sottocutanea una volta a settimana o con 8 mg/kg di tocilizumab per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione a DMARD non biologici. L'endpoint primario dello studio clinico era la differenza nella percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20 alla settimana 24. I risultati dello Studio SC-I sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Risposte ACR nello Studio SC-I (% di pazienti) alla settimana 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg una volta a settimana + DMARD n = 558	TCZ e.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 alla settimana 24	69,4 %	73,4 %
Differenza ponderata (IC al 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 alla settimana 24	47,0 %	48,6 %
Differenza ponderata (IC al 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 alla settimana 24	24,0 %	27,9 %
Differenza ponderata (IC al 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = farmaci antireumatici modificanti la malattia

TCZ = tocilizumab

IV = intravenosa

SC = sottocutanea

^a = popolazione per protocollo

I pazienti dello Studio SC-I hanno presentato un punteggio medio di attività di malattia (DAS28) al basale di 6,6 e 6,7 rispettivamente nel braccio s.c. e nel braccio e.v. Alla settimana 24 è stata osservata una riduzione significativa del DAS28 rispetto ai valori basali (miglioramento medio) di 3,5 in entrambi i bracci di trattamento e una percentuale sovrapponibile di pazienti ha raggiunto la remissione clinica secondo i criteri DAS28 (DAS28 < 2,6) nel braccio con somministrazione sottocutanea (38,4 %) e nel braccio con somministrazione endovenosa (36,9 %).

Risposta radiografica

La risposta radiografica associata a tocilizumab somministrato per via sottocutanea è stata valutata in uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico condotto su pazienti affetti da AR attiva (SC-II). Lo Studio SC-II ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20- % circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. I pazienti dovevano essere di età > 18 anni, affetti da AR attiva diagnosticata in base ai criteri ACR e presentare almeno 8 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte al basale. Nello Studio SC-II, 656 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con 162 mg di tocilizumab per via sottocutanea ogni due settimane o con placebo in associazione a DMARD non biologici.

Nello Studio SC-II, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio totale medio di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) rispetto al basale. Alla settimana 24, nei pazienti trattati con tocilizumab in formulazione sottocutanea è stata riscontrata inibizione del danno strutturale, con una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (mTSS medio di 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ [test di van Elteren]). Questi risultati sono in linea con quelli osservati nei pazienti trattati con tocilizumab in formulazione endovenosa.

Nello Studio SC-II, alla settimana 24, i pazienti trattati con tocilizumab in formulazione sottocutanea ogni due settimane hanno conseguito una risposta ACR20 del 60,9 %, una risposta ACR50 del 39,8 % e una risposta ACR70 del 19,7 %, mentre i pazienti trattati con placebo hanno conseguito una risposta ACR20 del 31,5 %, una risposta ACR50 del 12,3 % e una risposta ACR70 del 5,0 %. I pazienti presentavano un punteggio DAS28 medio al basale di 6,7 nel braccio s.c. e di 6,6 nel braccio placebo. Alla settimana 24 è stata osservata una riduzione significativa del punteggio DAS28 rispetto al basale di 3,1 nel braccio s.c. e di 1,7 nel braccio placebo; nel 32,0% dei pazienti del braccio s.c. e nel 4,0 % dei pazienti del braccio placebo è stato inoltre riscontrato un punteggio DAS28 < 2,6.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

Nello Studio SC-I, la riduzione media dei punteggi relativi al questionario HAQ-DI dal basale alla settimana 24 è stata pari a 0,6 sia nel braccio s.c. sia nel braccio e.v. La percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi HAQ-DI alla settimana 24 (variazione rispetto al basale di $\geq 0,3$ unità) è risultata inoltre sovrapponibile nel braccio s.c. (65,2 %) rispetto al braccio e.v. (67,4 %), con una differenza ponderata nelle percentuali di -2,3 % (IC al 95 % - 8,1; 3,4). Per quanto riguarda il questionario SF-36, la variazione media del punteggio della componente mentale dal basale alla settimana 24 è stata di 6,22 nel braccio s.c. e di 6,54 nel braccio e.v.; inoltre, tale variazione è risultata simile per il punteggio della componente fisica con 9,49 nel braccio s.c. e 9,65 nel braccio e.v.

Nello Studio SC-II, la riduzione media dei punteggi HAQ-DI dal basale alla settimana 24 è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con tocilizumab in formulazione sottocutanea ogni due settimane (0,4) rispetto al placebo (0,3). La percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi HAQ-DI alla settimana 24 (variazione rispetto al basale di $\geq 0,3$ unità) è risultata superiore con il trattamento in formulazione sottocutanea ogni due settimane (58 %) rispetto al placebo (46,8 %). Il punteggio relativo al questionario SF-36 (variazione media nei punteggi della componente mentale e fisica) è risultato significativamente maggiore nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea (6,5 e 5,3) rispetto al placebo (3,8 e 2,9).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AIGs

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio clinico in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane sulla farmacocinetica-farmacodinamica (PK-PD) e sulla sicurezza (WA28118) al fine di stabilire la dose di tocilizumab in formulazione sottocutanea adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime endovenoso.

I pazienti idonei sono stati trattati con una dose di tocilizumab calcolata in base al loro peso corporeo (BW): ai pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 26) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab una volta a settimana (QW), mentre a quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab ogni 10 giorni (Q10D; n = 8) od ogni 2 settimane (Q2W; n = 17) per 52 settimane. Ventisei (51 %) di questi 51 pazienti erano naïve al trattamento, mentre 25 (49 %) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento con tocilizumab in formulazione endovenosa e sono passati alla terapia con tocilizumab in formulazione sottocutanea al basale.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che tocilizumab in formulazione sottocutanea ha determinato un miglioramento di tutti i parametri esplorativi di efficacia, tra cui il punteggio JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71), nei pazienti naïve al trattamento con tocilizumab e ha consentito di mantenere tutti i parametri esplorativi di efficacia nei pazienti che sono passati dal trattamento endovenoso al trattamento sottocutaneo. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AIGp

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane di PK-PD e di sicurezza al fine di stabilire la dose sottocutanea di tocilizumab adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime endovenoso.

I pazienti idonei sono stati trattati con una dose di tocilizumab calcolata in base al loro peso corporeo; nei pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab ogni 2 settimane (Q2W), mentre in quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 27) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab ogni 3 settimane (Q3W) per 52 settimane. Trentasette (71 %) di questi 52 pazienti erano naïve al trattamento, mentre 15 (29 %) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento in formulazione endovenosa e sono passati al trattamento in formulazione sottocutanea al basale.

I dosaggi di tocilizumab in formulazione sottocutanea 162 mg Q3W nei pazienti di peso inferiore a 30 kg e 162 mg Q2W nei pazienti di peso ≥ 30 kg garantiscono rispettivamente un'esposizione PK e risposte PD che avvalorano esiti di efficacia e sicurezza simili a quelli ottenuti con i dosaggi di tocilizumab in formulazione endovenosa approvati per l'AIGp.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che tocilizumab in formulazione sottocutanea ha determinato un miglioramento del punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) mediano nei pazienti naïve al trattamento e ha consentito di mantenere il punteggio JADAS-71 mediano nei pazienti che sono passati dal trattamento con formulazione endovenosa al trattamento con formulazione sottocutanea. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da ACG

Efficacia clinica

Lo Studio WA28119 è stato uno studio clinico di superiorità di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab in pazienti affetti da ACG.

Duecentocinquantuno (251) pazienti affetti da ACG di nuova insorgenza o recidivante sono stati arruolati e assegnati a uno dei quattro bracci di trattamento. Lo studio clinico si è articolato in un periodo di trattamento in cieco della durata di 52 settimane (Parte 1) seguito da un'estensione in aperto della durata di 104 settimane (Parte 2). Scopo della Parte 2 era delineare la sicurezza e il

mantenimento dell'efficacia a lungo termine dopo 52 settimane di terapia con tocilizumab, analizzare il tasso di recidive e la necessità di trattamento oltre le 52 settimane, nonché acquisire informazioni sul potenziale effetto di risparmio degli steroidi a lungo termine del medicinale.

Due dosi sottocutanee di tocilizumab (162 mg una volta a settimana e 162 mg ogni due settimane) sono state confrontate con due diversi gruppi di controllo trattati con placebo, randomizzati in rapporto 2:1:1:1.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo con glucocorticoidi (prednisone). Ciascuno dei gruppi trattati con tocilizumab e uno dei gruppi trattati con placebo hanno seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 26 settimane, mentre il secondo gruppo trattato con placebo ha seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 52 settimane, concepito per rispecchiare meglio la prassi standard.

La durata della terapia con glucocorticoidi durante lo screening e prima dell'inizio della somministrazione di tocilizumab (o di placebo) è stata simile in tutti e 4 i gruppi di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Durata della terapia con corticosteroidi durante lo screening nello Studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare n = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. una volta a settimana + 26 settimane di prednisone a scalare n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. ogni due settimane + 26 settimane di prednisone a scalare n = 49
Durata (giorni)				
Media (DS)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = sottocutanea

L'endpoint primario di efficacia, valutato in base alla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con tocilizumab più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

Anche il principale endpoint secondario di efficacia, basato anch'esso sulla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52, e che ha confrontato tocilizumab più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

È stato osservato un effetto del trattamento superiore (differenza statisticamente significativa) a favore di tocilizumab rispetto a placebo nel conseguire una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con tocilizumab più 26 settimane con prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare e a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare.

La Tabella 4 riporta la percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52.

Endpoint secondari

La valutazione del tempo alla prima riacutizzazione della ACG ha evidenziato un rischio di riacutizzazione significativamente inferiore nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea una volta a settimana rispetto ai gruppi placebo più 26 settimane di prednisone e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea ogni due settimane

rispetto al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone (confronto condotto a un livello di significatività di 0,01). La somministrazione settimanale di tocilizumab in formulazione sottocutanea ha inoltre dimostrato di ridurre in modo clinicamente rilevante il rischio di riacutizzazione rispetto al trattamento con placebo più 26 settimane di prednisone sia nei pazienti che sono entrati nella sperimentazione con una ACG recidivante sia in quelli entrati con una malattia di nuova insorgenza (Tabella 4).

Dose cumulativa di glucocorticoidi

La dose cumulativa di prednisone alla settimana 52 è stata significativamente inferiore nei due gruppi tocilizumab rispetto ai due gruppi placebo (Tabella 4). In un'analisi separata dei pazienti che hanno ricevuto prednisone di salvataggio per trattare una riacutizzazione della ACG durante le prime 52 settimane, la dose cumulativa di prednisone ha mostrato delle variazioni rilevanti. Le dosi mediane di terapia di salvataggio nei pazienti dei gruppi tocilizumab una volta a settimana e ogni due settimane sono state rispettivamente di 3 129,75 mg e 3 847 mg. Entrambe sono risultate considerevolmente inferiori rispetto ai valori osservati nei gruppi placebo più 26 settimane e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, pari rispettivamente a 4 023,5 mg e 5 389,5 mg.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello Studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare n = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. una volta a settimana + 26 settimane di prednisone a scalare n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. ogni due settimane + 26 settimane di prednisone a scalare n = 49
Endpoint primario				
**** Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5%)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Principale endpoint secondario				
Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs placebo+52)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Altri endpoint secondari				
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare n = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. una volta a settimana + 26 settimane di prednisone a scalare n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. ogni due settimane + 26 settimane di prednisone a scalare n = 49
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Dose cumulativa di glucocorticoidi (mg) mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +26²)</i>	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
<i>mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +52²)</i>	N/A	3 817,50	1862,00*	1 862,00*
Endpoint esplorativi				
Tasso di recidiva annualizzato, settimana 52 [§]				
Media (DS)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (soglia di significatività per i test di superiorità primari e secondari principali)

*** Valore p descrittivo < 0,005

**** Riacutizzazione: ripresentazione di segni o sintomi di ACG e/o VES ≥ 30 mm/h – Richiesto aumento della dose di prednisone

Remissione: assenza di riacutizzazione e normalizzazione della PCR

Remissione sostenuta: remissione dalla settimana 12 alla settimana 52 – I pazienti devono aderire alla riduzione graduale di prednisone definita dal protocollo.

¹ Analisi del tempo (espresso in giorni) che intercorre tra la remissione clinica e la prima riacutizzazione della malattia

² I valori p sono determinati utilizzando un'analisi di Van Elteren per i dati non parametrici

§ L'analisi statistica non è stata eseguita

N/A= non applicabile

HR = hazard ratio

IC = intervallo di confidenza

SC= sottocutanea

Esiti correlati alla qualità di vita

Nello Studio WA28119, i risultati del questionario SF-36 sono stati separati nei punteggi riepilogativi relativi alle componenti fisica e mentale (rispettivamente PCS e MCS). La variazione media della PCS dal basale alla settimana 52 è stata più marcata (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi tocilizumab somministrato una volta a settimana e ogni due settimane [rispettivamente 4,10 e 2,76] rispetto ai due gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -0,28; placebo più 52 settimane, -1,49], sebbene soltanto il confronto tra il gruppo tocilizumab somministrato una volta a settimana più 26 settimane di prednisone a scalare e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (5,59; IC al 99 %: 8,6; 10,32) abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa (p = 0,0024). Per quanto concerne la componente MCS, la variazione media dal basale alla settimana 52 sia nel gruppo tocilizumab somministrato una volta a settimana sia nel gruppo tocilizumab somministrato ogni due settimane [rispettivamente 7,28 e 6,12] è stata superiore rispetto al gruppo placebo più 52

settimane di prednisone a scalare [2,84] (sebbene le differenze non siano risultate statisticamente significative [$p = 0,0252$ per la somministrazione settimanale e $p = 0,1468$ per la somministrazione ogni due settimane]) e simile al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare [6,67].

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente è stata effettuata su una scala analogica visiva (VAS) da 0 a 100 mm. La variazione media della VAS globale del paziente dal basale alla settimana 52 è stata inferiore (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi tocilizumab somministrato una volta a settimana e ogni due settimane [rispettivamente -19,0 e -25,3] rispetto a entrambi i gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -3,4; placebo più 52 settimane, -7,2], sebbene solo il gruppo tocilizumab ogni due settimane più 26 settimane di prednisone a scalare abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo [placebo più 26 settimane a scalare, $p = 0,0059$; e placebo più 52 settimane a scalare $p = 0,0081$].

In tutti i gruppi è stata calcolata la variazione dei punteggi della scala FACIT-Fatigue dal basale alla settimana 52. Le variazioni medie [DS] dei punteggi sono state le seguenti: tocilizumab somministrato una volta a settimana più 26 settimane, 5,61 [10,115], tocilizumab ogni due settimane più 26 settimane, 1,81 [8,836], placebo più 26 settimane, 0,26 [10,702] e placebo più 52 settimane, -163 [6,753].

Le variazioni dei punteggi del questionario EQ5D dal basale alla settimana 52 sono state le seguenti: tocilizumab somministrato una volta a settimana più 26 settimane, 0,10 [0,198], tocilizumab ogni due settimane più 26 settimane, 0,05 [0,215], placebo più 26 settimane, 0,07 [0,293] e placebo più 52 settimane, -0,02 [0,159].

I punteggi più alti rappresentano un segnale di miglioramento sia nel questionario FACIT-Fatigue sia nel questionario EQ5D.

Uso endovenoso

Pazienti affetti da AR

Efficacia 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 attiva 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 ACR 20 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 clinico della durata di due anni con analisi pianificate alla settimana 24, alla settimana 52 e alla settimana 104, ha valutato 1 196 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 del secondo anno. L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20. 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 1,220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 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 ACR 20, 50, 70 a 6 mesi significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo (tabella 5). 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. Una riduzione significativa nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1 – 3,4 è stata osservata 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 (2834 %) rispetto all'1- 12 % dei pazienti di controllo alla settimana 24. Nello Studio II, il 65 % dei pazienti ha raggiunto un DAS28.

In un'analisi di dati aggregati degli Studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 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 5. 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	
settimane	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %**	4 %*						

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - 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 una 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 6).

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 variazione media rispetto al basale del punteggio totale Sharp-Genant è stata significativamente più bassa per i pazienti randomizzati a tocilizumab 8 mg/kg più MTX ($p < 0,0001$)

Tabella 6. 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 - metotrexato

TCZ - tocilizumab

JSN - 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, 85 % dei pazienti (n=348) non ha avuto progressione del danno articolare strutturale, come definito dal cambiamento nel punteggio totale di Sharp 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 di 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 di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) ed una iniezione sottocute di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione sottocutanea di adalimumab (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'endpoint primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli endpoint secondari (Tabella 7).

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo Studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p- valore ^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (95 % CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Endpoint secondari - Percentuale di riposte 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

IV = endovena

SC = sottocute

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Il profilo clinico complessivo degli eventi avversi è risultato simile tra tocilizumab ed adalimumab. La proporzione di pazienti con eventi avversi gravi era bilanciata fra i gruppi di trattamento (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). I tipi di reazioni avverse nel braccio trattato con tocilizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto di 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 trattato con 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 anomalie 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 (vedere Tabella 1).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tocilizumab è caratterizzata da un'eliminazione non lineare, che è una combinazione di clearance lineare ed eliminazione di Michaelis-Menten. La parte non lineare dell'eliminazione determina un aumento dell'esposizione più che proporzionale alla dose. I parametri di farmacocinetica di tocilizumab non si modificano nel tempo. In virtù della dipendenza della clearance totale dalle concentrazioni sieriche di tocilizumab, anche l'emivita di tocilizumab è concentrazione-dipendente e varia in base al livello di concentrazione sierica. Le analisi di farmacocinetica di popolazione in ogni popolazione di pazienti testata finora non indicano una relazione tra clearance apparente e presenza di anticorpi anti-farmaco.

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: area sotto la curva (AUC) allo stato stazionario = $38\,000 \pm 13\,000$ h \times 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 previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell'AUC,

C_{min} e C_{max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ e $226 \pm 50,3 \mu\text{g}/\text{mL}$, 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 incrementi di efficacia minoririspetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab; di conseguenza, non è stato dimostrato un aumento dell'efficacia clinicamente rilevante in pazienti trattati con dosi di tocilizumab $> 800 \text{ mg}$. Pertanto, una dose $> 800 \text{ mg}$ per infusione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

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.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due fasi. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 9,5 mL/h. 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.

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.

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.

Uso sottocutaneo

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 162 mg s.c. una volta a settimana, 162 mg s.c. ogni due settimane e 0 4 o 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane per 24 settimane.

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata una volta a settimana, i valori medi di tocilizumab predetti (\pm DS) allo stato stazionario dell' $AUC_{1 \text{ sett}}$, C_{min} e C_{max} sono stati rispettivamente $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{mL}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{min} , e C_{max} sono stati rispettivamente di 6,32, 6,30 e 5,27. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC, C_{min} e C_{max} .

Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata ogni due settimane, i valori medi di tocilizumab predetti (\pm DS) allo stato stazionario dell' $AUC_{2 \text{ sett}}$, C_{min} e C_{max} sono stati rispettivamente $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{mL}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{min} , e C_{max} sono stati rispettivamente di 2,67, 6,02 e 2,12. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC e C_{min} , e dopo 10 settimane per la C_{max} .

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AR, il tempo di raggiungimento del picco di concentrazione serica del tocilizumab è stato pari a 2,8 giorni. La biodisponibilità della formulazione s.c. è stata del 79 %.

Eliminazione

Per quanto riguarda la somministrazione sottocutanea, il $t_{1/2}$ apparente concentrazione-dipendente è fino a 13 giorni per la dose da 162 mg somministrata una volta a settimana e 5 giorni per la dose da 162 mg somministrata ogni due settimane nei pazienti affetti da AR allo stato stazionario.

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AIGs

La farmacocinetica di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 140 pazienti trattati con 8 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg per via sottocutanea ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

I dati disponibili relativi all'esposizione dopo la somministrazione sottocutanea di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs di età inferiore a 2 anni e di peso corporeo inferiore a 10 kg sono limitati. I pazienti affetti da AIGs devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con tocilizumab (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 8. Parametri PK medi \pm DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione sottocutanea in soggetti affetti da AIGs

Parametro di PK di tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
C_{max} d'accumulo	3,66	1,88
C_{min} d'accumulo	4,39	3,21
C_{mean} d'accumulo o AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 o 2 settimane per i due regimi sottocutanei

Dopo somministrazione sottocutanea, il 90 % circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AIGs, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione sottocutanea nei pazienti affetti da AIGs è stata del 95 %.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs, il volume di distribuzione centrale si è attestato a 1,87 L, mentre quello periferico a 2,14 L, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,01 L.

Eliminazione

La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 5,7 mL/h nei pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile sistemica. Dopo somministrazione sottocutanea, il $t_{1/2}$ effettiva di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs si è attestato a un massimo di 14 giorni sia per il regime QW da 162 mg che per quello Q2W durante un intervallo posologico allo stato stazionario.

Uso sottocutaneo

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 per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg per via sottocutanea ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 9. Parametri PK medi \pm DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione sottocutanea in soggetti affetti da AIGp

Parametro di PK di Tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W < 30 kg
C _{max} (μ g/mL)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C _{min} (μ g/mL)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C _{avg} (μ g/mL)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
C _{max} d'accumulo	1,72	1,32
C _{min} d'accumulo	3,58	2,08
C _{mean} d'accumulo o AUC _{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 o 3 settimane per i due regimi sottocutanei

Dopo somministrazione endovenosa, 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 ≥ 30 kg). Dopo somministrazione sottocutanea, il 90 % circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg della formulazione sottocutanea Q2W e Q3W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AIGp, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione sottocutanea nei pazienti affetti da AIGp è stata del 96 %.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp, il volume di distribuzione centrale si è attestato a 1,97 L, mentre quello periferico a 2,03 L, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,0 L.

Eliminazione

L'analisi di farmacocinetica di popolazione sui pazienti affetti da AIGp ha evidenziato un impatto sulla clearance lineare correlato al peso corporeo, in ragione del quale occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso (vedere Tabella 9).

Dopo somministrazione sottocutanea, la $t_{1/2}$ effettiva di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGp si è attestato a un massimo di 10 giorni nei pazienti di peso < 30 kg (162 mg sottocutane Q3W) e di 7 giorni nei pazienti di peso ≥ 30 kg (162 mg sottocute Q2W) durante un intervallo posologico allo stato stazionario. A seguito di somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione con un andamento bifasico. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,25 mL/h. 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.

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da ACG

La PK di tocilizumab in pazienti con ACG è stata determinata utilizzando un modello farmacocinetico di popolazione che includeva i dati di 149 pazienti con ACG trattati con 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana o 162 mg per via sottocutanea ogni due settimane. Il modello sviluppato aveva la stessa struttura del modello PK di popolazione sviluppato in precedenza sulla base dei dati raccolti su pazienti con AR (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri PK medi \pm DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG

Parametro di PK di tocilizumab	Somministrazione sottocutanea	
	162 mg ogni due settimane	162 mg una volta a settimana
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
C_{max} d'accumulo	2,18	8,88
C_{min} d'accumulo	5,61	9,59
C_{mean} d'accumulo o AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 o 1 settimana per i due regimi sottocutanei

Il profilo allo stato stazionario della somministrazione settimanale di tocilizumab è risultato sostanzialmente piatto, con fluttuazioni minime tra i valori minimi e massimi, mentre per tocilizumab somministrato ogni due settimane le fluttuazioni rilevate sono state considerevoli. Il 90 % circa dello stato stazionario (AUC_{τ}) è stato raggiunto entro la settimana 14 nel gruppo trattato ogni due settimane ed entro la settimana 17 nel gruppo trattato una volta a settimana.

Sulla base dell'attuale caratterizzazione della PK, in questa popolazione si osservano concentrazioni minime allo stato stazionario di tocilizumab più elevate del 50 % rispetto alle concentrazioni medie rilevate nel più ampio set di dati della popolazione con AR. Tali differenze sono ascrivibili a ragioni non note. Le differenze di PK non si associano a differenze marcate dei parametri di PD e pertanto la loro rilevanza clinica non è nota.

Nei pazienti affetti da ACG è stata osservata un'esposizione più elevata in pazienti con peso corporeo inferiore. Per lo schema posologico da 162 mg una volta alla settimana, lo stato stazionario C_{avg} è stato più elevato (del 51 %) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Per lo schema posologico da 162 mg ogni due settimane, lo stato stazionario C_{av} è stato più elevato (del 129 %) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Sono disponibili dati limitati su pazienti con peso superiore a 100 kg (n = 7).

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG, il $t_{1/2}$ was around 4 days. di assorbimento è stato raggiunto intorno ai 4 giorni. La biodisponibilità della formulazione sottocutanea è stata di 0.8. I valori mediani di T_{max} sono stati raggiunti 3 giorni dopo la somministrazione della dose settimanale di tocilizumab e 4.5 giorni dopo la somministrazione della dose di tocilizumab ogni due settimane.

Distribuzione

In pazienti con ACG, il volume di distribuzione centrale è stato di 4,09 L, il volume di distribuzione periferico è stato di 3,37 L, e di conseguenza il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato di 7,46 L.

Eliminazione

La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,7 mL/h nei pazienti con ACG.

Nei pazienti con ACG, allo stato stazionario, il $t_{1/2}$ effettivo di tocilizumab ha oscillato tra 18.3 e 18.9 giorni per il regime settimanale da 162 mg, e tra 4,2 e 7,9 giorni per il regime ogni due settimane da 162 mg. A concentrazioni sieriche elevate, quando la clearance totale di tocilizumab è dominata dalla clearance lineare, dalle stime dei parametri di popolazione è stato ricavato un $t_{1/2}$ effettivo di circa 32 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab. La maggior parte dei pazienti con AR e ACG oggetto dell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o una compromissione renale lieve. Una compromissione renale lieve (clearance della creatinina stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Un terzo circa dei pazienti nello studio clinico sulla ACG presentava una compromissione renale moderata al basale (clearance della creatinina stimata di 30-59 mL/min). In questi pazienti non è stato osservato alcun effetto sull'esposizione a tocilizumab.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici 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 adulti affetti da AR e ACG hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da AIGs e AIGp hanno confermato che le dimensioni corporee rappresentano l'unica covariata che influisce in misura significativa sulla farmacocinetica di tocilizumab inclusi l'eliminazione e l'assorbimento pertanto deve essere presa in considerazione la dose basata sul peso corporeo (vedere Tabelle 8 e 9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

I dati non-clinici 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 non-clinici 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.

Il profilo non-clinico di sicurezza di tocilizumab valutato nelle scimmie cynomolgus non suggerisce l'esistenza di differenze tra la via di somministrazione endovenosa e quella sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina,
L-istidina monocloridrato monoidrato,
L-valina,
L- metionina,
Polisorbato 80 (E 433),
Acido fosforico concentrato (per aggiustamenti del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamenti del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce e dall'umidità.

La data e l'ora di rimozione della confezione dal frigorifero devono essere registrate sulla confezione. Eliminare la siringa se lasciata fuori dal frigorifero per più di 2 settimane. Non utilizzare fonti di calore esterne come acqua calda per riscaldare la siringa preriempita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione in 0.9 mL in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso. La siringa è chiusa da un copriago rigido (guarnizione elastomerica di tenuta con involucro in polipropilene) e da un tappo a stantuffo (gomma butilica rivestita in fluororesina).

Confezioni da 4 siringhe preriempite e confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite. È probabile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tuyory è fornito in una siringa preriempita monouso con un dispositivo di sicurezza per l'ago. Prima di effettuare l'iniezione di Tuyory, una volta tolta la siringa preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (tra 18°C e 28°C) attendendo per 25-30 minuti. La siringa non deve essere agitata. Una volta rimosso il cappuccio la somministrazione deve essere iniziata entro 5 minuti, per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la siringa preriempita non viene utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita. Se dopo l'inserimento dell'ago non è possibile spingere lo stantuffo, è necessario gettare la siringa preriempita in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal leggermente giallastro, o se qualsiasi parte della siringa preriempita appare danneggiata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Tuyory in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2022/007
EU/1/26/2022/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DATA DELL'ULTIMO RINNOVO

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab in 0,9 mL.

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante, appartenente alla sottoclasse di immunoglobuline G1 (IgG1).

Eccipienti con effetto noto

Ogni penna pre-riempita da 162 mg/0,9 mL contiene 0,27 mg (0,3 mg/mL) di polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (ACTPen).

Soluzione da trasparente a leggermente giallastra con un pH di 5,8 – 6,2 e una osmolalità di 240 - 360 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide (AR)

Tuyory, in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per

- il trattamento dell'AR severa, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a severa in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano risultati 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, Tuyory può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Tocilizumab 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 metotrexato.

Artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs)

Tuyory è indicato per il trattamento dell' AIGs attiva in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici .

Tuyory può essere somministrato come monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

Poliartrite idiopatica giovanile (AIGp)

Tuyory in associazione con MTX è indicato per il trattamento della AIGp (fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX.

Tuyory può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Arterite a cellule giganti(ACG)

Tuyory è indicato per il trattamento dell'ACG in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tocilizumab in formulazione sottocutanea viene somministrato con l'ausilio di una penna preriempita monouso. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, della AIGs, della AIGp e/o dell'ACG.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatrici di età < 12 anni in quanto sussiste il potenziale rischio di iniezione intramuscolare dovuta alla presenza di uno strato di tessuto sottocutaneo più sottile. La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Questo medicinale può essere autoiniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow-up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea devono procedere alla somministrazione della prima dose della formulazione sottocutanea al momento della successiva dose endovenosa programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con Tuyory deve essere consegnata la Scheda per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del rispettivo genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o i rispettivi genitori/tutori a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti affetti da AR

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana.

Sono disponibili informazioni limitate sul passaggio di un paziente dalla terapia con tocilizumab formulazione endovenosa a tocilizumab formulazione sottocutanea a dose fissa. Deve essere rispettato l'intervallo di somministrazione di una volta a settimana.

I pazienti che passano dalla formulazione endovenosa alla formulazione sottocutanea devono procedere alla somministrazione della prima dose sottocutanea al posto della successiva dose endovenosa programmata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

Pazienti affetti da ACG

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana in associazione a un ciclo di glucocorticoidi a dose progressivamente ridotta. Questo medicinale può essere usato da solo dopo l'interruzione della terapia con glucocorticoidi. Tocilizumab in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute (vedere paragrafo 4.4).

In considerazione della natura cronica della ACG, il trattamento oltre le 52 settimane deve essere guidato dall'attività della malattia, dal giudizio dal parere del medico e dalla scelta del paziente.

Pazienti affetti da AR e ACG

Aggiustamenti della dose dovute ad anomalie dei parametri di laboratorio (vedere paragrafo 4.4)

- Anomalie degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 × volte il limite superiore del valore normale (Upper Limit of Normal, ULN)	<p>Modificare la dose di DMARD (AR) o di agenti immunomodulatori (ACG) concomitanti, se appropriato.</p> <p>Per aumenti persistenti entro questo intervallo, ridurre la frequenza del dosaggio di tocilizumab a un'iniezione ogni due settimane o interrompere il trattamento fino a che l'alanina aminotransferasi (ALT) o l'aspartato aminotransferasi (AST) non si siano normalizzate.</p> <p>Riprendere con un'iniezione settimanale o ogni due settimane, secondo quanto clinicamente appropriato.</p>
Da > 3 a 5 volte ULN	<p>Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN).</p> <p>Per incrementi persistenti >3 volte ULN (confermati da un test ripetuto, vedere paragrafo 4.4), sospendere il trattamento.</p>
> 5 volte ULN	Sospendere il trattamento.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Nei pazienti non precedentemente trattati con tocilizumab, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta 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	<p>Interrompere la somministrazione di tocilizumab.</p> <p>Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/L$ riprendere il trattamento alla dose di una volta ogni due settimane e aumentarla a una volta a settimana secondo quanto clinicamente appropriato.</p>
ANC < 0,5	Sospendere il trattamento.

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^3/\mu L$)	Azione
Da 50 a 100	<p>Interrompere la somministrazione di tocilizumab.</p> <p>Quando la conta piastrinica è $>100 \times 10^3/\mu L$ riprendere il trattamento alla dose di una volta ogni due settimane e aumentarla a una volta a settimana secondo quanto clinicamente appropriato.</p>

< 50	Sospendere il trattamento.
------	----------------------------

Pazienti affetti da AR e ACG

Dose dimenticata

Se un paziente che sta assumendo tocilizumab una volta a settimana salta un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere direttamente la dose programmata successiva. Se un paziente che sta assumendo tocilizumab ogni duesettimane dimentica un' iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata immediatamente e quelle successive come programmato.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti anziani di età > 65 anni.

Compromissione renale

Non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Tocilizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della formulazione sottocutanea di tocilizumab nei bambini da zero a meno di 1 anno non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La modifica della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione regolare del peso corporeo del paziente valutata nel tempo. Tocilizumab può essere usato in monoterapia o in associazione con MTX.

Pazienti affetti da AIGs

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 12 anni è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatriche di età < 12 anni.

I pazienti devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con tocilizumab per via sottocutanea.

Pazienti affetti da AIGp

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 12 anni è di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatriche di età < 12 anni.

Pazienti affetti da AIGs e AIGp

Aggiustamenti della dose dovuti ad anomalie di laboratorio

Se appropriato, è necessario modificare la dose o interrompere la somministrazione della terapia concomitante con MTX e/o con altri medicinali e sospendere il trattamento con tocilizumab finché non sia stata valutata la situazione clinica. Poiché l'AIGs e l'AIGp si associano a molte comorbilità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere il trattamento con tocilizumab per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anomalie negli enzimi epatici

Valore di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. In caso di aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere il trattamento con tocilizumab fino alla normalizzazione dei livelli di ALT/AST.
Da > 3 a 5 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Interrompere la somministrazione di tocilizumab fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni di cui sopra da > 1 a 3 volte ULN.
> 5 volte ULN	Interrompere il trattamento con tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofilici (ANC)

Valore di laboratorio (cellule × 10 ⁹ /L)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Sospendere la somministrazione di tocilizumab. Quando la ANC si innalza a > 1 × 10 ⁹ /L, riprendere il trattamento con tocilizumab.
ANC < 0,5	Interrompere il trattamento con tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valore di laboratorio (cellule × 10 ³ /μL)	Azione
Da 50 a 100	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Sospendere la somministrazione di tocilizumab. Quando la conta piastrinica è > 100 × 10 ³ /μL, riprendere il trattamento con tocilizumab.
< 50	Interrompere il trattamento con tocilizumab. La decisione di interrompere il trattamento nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della frequenza di somministrazione di tocilizumab per anomalie di laboratorio non è stata studiata nei pazienti affetti da AIGs o AIGp.

La sicurezza e l'efficacia di tocilizumab in formulazione sottocutanea nei bambini affetti da condizioni diverse dall'AIGs o dall'AIGp non sono state stabilite.

I dati disponibili con la formulazione endovenosa suggeriscono che il miglioramento clinico si osserva entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con tocilizumab. Occorre attentamente riconsiderare se continuare la terapia in un paziente che non mostri miglioramenti in questo lasso di tempo.

Dose dimenticata

Se un paziente affetto da AIGs che sta assumendo tocilizumab una volta a settimana salta un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata il giorno programmato successivo.

Se un paziente che sta assumendo tocilizumab ogni due settimane salta un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, il paziente deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata immediatamente e quelle successive come programmato.

Se un paziente affetto da AIGp ha saltato un'iniezione sottocutanea di tocilizumab e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose prevista, la dose saltata deve essere somministrata non appena il paziente se ne ricorda e quella successiva deve essere iniettata regolarmente nel giorno e all'ora previsti. Se un paziente ha saltato un'iniezione sottocutanea di tocilizumab e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose prevista oppure il paziente non è sicuro di quando iniettarlo, è necessario rivolgersi al medico o al farmacista.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi questo medicinale. L'intero contenuto (0,9 mL) della penna preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La penna preriempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Tuyory in penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive, severe (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tuyory in formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa.

Tuyory a in formulazione sottocutanea non è indicato per bambini affetti da AIGs di peso inferiore a 10 kg.

Tracciabilità

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

Tutte le indicazioni

Infezioni

In pazienti in terapia con agenti immunosoppressori incluso tocilizumab sono state riportate infezioni gravi e a volte fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento 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 grave, fino a quando questa non risulti controllata (vedere paragrafo 4.8). Gli operatori sanitari devono essere cauti nel considerare l'uso di questo medicinale nei pazienti con una storia di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete e patologia polmonare interstiziale) che possono predisporre i pazienti alle infezioni.

Si raccomanda un attento monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con agenti immunosoppressori come tocilizumab, poiché segni e sintomi di un'inflammatione acuta possono risultare mitigati a causa della soppressione dei reagenti 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 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 un trattamento adeguato.

Tubercolosi

Come raccomandato per altre terapie biologiche, prima di iniziare la terapia con tocilizumab tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicotubercolare standard prima di iniziare il trattamento. 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 e i genitori/tutori di pazienti affetti da AIGs o AIGp devono essere informati di rivolgersi al medico se si verificano segni/sintomi (ad esempio, tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre moderata), indicativi di infezione tubercolare, durante o dopo la terapia con questo medicinale.

Riattivazione virale

Riattivazione virale (ad esempio virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con farmaci biologici per il trattamento dell'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 in pazienti trattati con tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Questo medicinale 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 può essere associata a perforazione gastrointestinale.

Reazioni di ipersensibilità

In associazione al trattamento con tocilizumab sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità durante il precedente trattamento con tocilizumab, sebbene abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra reazione di ipersensibilità grave, la somministrazione di tocilizumab deve essere interrotta immediatamente, deve essere iniziata una terapia appropriata e il trattamento deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

Il trattamento con tocilizumab, soprattutto se somministrato in concomitanza con MTX, può associarsi a rialzi 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 rialzi transitori o intermittenti, di entità da lieve a moderata, delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.8).

Un'aumentata frequenza di tali rialzi è stata rilevata 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 danno epatico grave indotto da farmaco, 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. 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 in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con ALT o AST al basale > 5 volte ULN, il trattamento non è raccomandato.

Nei pazienti affetti da AR, ACG, 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 il trattamento deve essere interrotto.

Anormalie 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 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 piastrinica (cioè conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\mu L$). Nei pazienti 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 a 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 e ACG 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 somministrazione e successivamente, secondo la buona pratica clinica (vedere paragrafo 4.2).

Parametri lipidici

Sono stati osservati rialzi 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.

In tutti i pazienti, i parametri lipidici devono essere valutati a 4 - 8 settimane dall'inizio della terapia. Per il trattamento dell'iperlipidemia, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche locali.

Disturbi 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.

Neoplasie

Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. I dati clinici disponibili sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di neoplasie successivamente all'esposizione a tocilizumab. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Vaccinazioni

Vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con questo medicinale poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica. In uno studio clinico 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 tosoide del tetano, paragonabile alla risposta osservata nei pazienti trattati con solo MTX. In tutti i pazienti, e in particolare nei pazienti pediatrici o negli anziani, prima di iniziare la terapia 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 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 disturbi 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. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in associazione ad altri agenti biologici.

Pazienti affetti da ACG

Tocilizumab in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute, in quanto l'efficacia in questo contesto non è stata stabilita. I glucocorticoidi devono essere somministrati in base al giudizio medico e alle linee guida per la pratica clinica.

Pazienti affetti da AIGs

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una patologia severa potenzialmente letale che può svilupparsi nei pazienti affetti da AIGs. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, tocilizumab non è stato studiato nei pazienti durante episodi di MAS attiva.

Polisorbato

Questo medicinale contiene 0,27 mg di polisorbato 80 in ogni siringa da 162 mg/0,9 mL penna pre-riempita equivalenti a 0,3 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Si deve tener conto dei pazienti con allergie note.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti 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, FANS o corticosteroidi sulla clearance di tocilizumab in pazienti affetti da AR. Nei pazienti affetti da ACG la dose cumulativa di corticosteroidi non ha fatto osservare alcun effetto sull'esposizione a 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 può 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 fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tocilizumab in donne in gravidanza. Uno studio condotto su animali ha evidenziato 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.

Tuyory non deve essere usato in 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. La decisione di interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Tuyory deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I dati non-clinici disponibili non indicano un effetto sulla fertilità del trattamento con tocilizumab.

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

Tuyory ha un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, es capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza deriva dai 4510 pazienti esposti a tocilizumab negli studi clinici; la maggior parte di questi pazienti ha preso parte a studi sul adulti affetti da AR(n = 4 009), mentre i restanti dati derivano da studi sulla ACG (n = 149), sulla AIGp (n = 240) e sulla AIGs (n = 112). Il profilo di sicurezza di tocilizumab in queste due indicazioni si conferma simile e indifferenziato.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con tocilizumab nelle sperimentazioni cliniche e/o nell'esperienza postmarketing basate su segnalazioni spontanee, casi in letteratura e casi tratti da programmi di studi clinici non interventistici sono elencate nella Tabella 1 e presentate per classe sistemico-organica secondo MedDRA. Ciascuna categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$) o molto raro ($< 1/10 000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse verificatesi nei pazienti trattati con tocilizumab

SOC MedDRA	Categoria di frequenza con termine preferito				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, 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, capogiri			
Patologie dell'occhio		Congiuntivite			
Patologie vascolari		Ipertensione			

SOC MedDRA	Categoria di frequenza con termine preferito				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto 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.	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson ³	
Patologie renali e urinarie			Nefrolitiasi renale		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Reazione correlata al sito di iniezione	Edema periferico, reazioni di ipersensibilità			
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*			

* Include aumenti rilevati 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 tocilizumab negli studi clinici.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (uso sottocutaneo)

Pazienti affetti da AR

La sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea nel trattamento dell'AR comprende uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico, denominato SC-I. SC-I è stato uno studio di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab 162 mg somministrato ogni settimana rispetto a tocilizumab 8 mg/kg somministrato per via endovenosa in 1262 pazienti affetti da AR. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. La sicurezza e l'immunogenicità osservate con tocilizumab somministrato per via sottocutanea erano in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab in formulazione endovenosa e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse (vedere Tabella 1). Nei bracci s.c. è stata riscontrata una frequenza maggiore di reazioni correlate al sito di iniezione rispetto alle iniezioni sottocutanee di placebo nei bracci e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nello Studio SC-I, durante la fase controllata di 6 mesi, la frequenza delle reazioni correlate al sito di iniezione è risultata pari al 10,1 % (64/631) e al 2,4 % (15/631) rispettivamente per le iniezioni settimanali di tocilizumab in formulazione sottocutanea e di placebo in formulazione sottocutanea (gruppo e.v.). Tali reazioni (comprendenti eritema, prurito, dolore ed ematoma) sono state di gravità da lieve a moderata. Per la maggior parte si sono risolte senza ricorrere ad alcun trattamento e per nessuna di queste si è resa necessaria l'interruzione della terapia.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 2,9 % dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

Non è emersa una chiara associazione tra le riduzioni della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ e la comparsa di infezioni gravi.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, in nessuno dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale si è verificata una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, è stato registrato un aumento di ALT or AST ≥ 3 volte ULN rispettivamente nel 6,5 % e nell' 1,4 % dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su tocilizumab, il 19 % dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 9 % in trattamento con la dose sottocutanea settimanale che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Pazienti affetti da AIGs

Il profilo di sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea è stato valutato in 51 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 17 anni) affetti da AIGs. In generale, i tipi di reazioni avverse registrate nei pazienti affetti da AIGs sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti affetti da AR (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGs trattati con tocilizumab formulazione sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGs trattati con tocilizumab formulazione endovenosa.

Reazioni correlate al sito di iniezione (ISR)

Nello studio clinico sulla formulazione sottocutanea (WA28118), complessivamente il 41,2% (21/51) dei pazienti affetti da AIGs ha manifestato ISR a tocilizumab formulazione sottocutanea. Le ISR più comuni sono state eritema, prurito, dolore e gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione. La maggior parte delle ISR segnalate era rappresentata da eventi di grado 1. Tutte le ISR riferite sono state non gravi e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse il dosaggio.

Anomalie di laboratorio

Nello studio clinico in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione sottocutanea (WA28118), il 23,5 % dei pazienti trattati con tocilizumab formulazione sottocutanea ha evidenziato una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$. Nel 2 % dei pazienti trattati con

tocilizumab formulazione sottocutanea sono state registrate riduzioni delle conte piastriniche al di sotto di $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Il 9,8 % e il 4,0 % dei pazienti trattati con tocilizumab formulazione sottocutanea hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST ≥ 3 volte ULN.

Parametri lipidici

Nello studio clinico in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione sottocutanea (WA28118), il 23,4 % e il 35,4 % dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL e di colesterolo totale.

Pazienti affetti da AIGp

Il profilo di sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea è stato anche valutato in 52 pazienti pediatrici affetti da AIGp. L'esposizione totale dei pazienti a tocilizumab in tutta la popolazione esposta affetta da AIGp si è attestata a 184,4 anni-paziente per tocilizumab formulazione endovenosa e a 50,4 anni-paziente per tocilizumab formulazione sottocutanea. In generale, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da AIGp è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab, fatta eccezione per le ISR (vedere Tabella 1). I pazienti affetti da AIGp hanno manifestato ISR dopo le iniezioni di tocilizumab formulazione sottocutanea con maggiore frequenza rispetto ai pazienti affetti da AR dell'adulto.

Infezioni

Nello studio su tocilizumab in formulazione sottocutanea, il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGp trattati con tocilizumab formulazione sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGp trattati con tocilizumab formulazione endovenosa.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel complesso, il 28,8 % (15/52) dei pazienti affetti da AIGp ha manifestato ISR a tocilizumab formulazione sottocutanea. Queste ISR si sono verificate nel 44 % dei pazienti di peso ≥ 30 kg rispetto al 14,8 % dei pazienti di peso inferiore a 30 kg. Le ISR più comuni sono state eritema, gonfiore, ematoma, dolore e prurito in corrispondenza del sito di iniezione. Tutte le ISR segnalate erano eventi non gravi di Grado 1 e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse la somministrazione.

Anomalie di laboratorio

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta a tocilizumab è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/\text{L}$ nel 15,4 % dei pazienti trattati con tocilizumab formulazione sottocutanea. Il 9,6 % e il 3,8 % dei pazienti trattati con tocilizumab formulazione sottocutanea hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST ≥ 3 volte ULN. Nessun paziente trattato con tocilizumab formulazione sottocutanea ha evidenziato una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Parametri lipidici

Nello studio sulla formulazione s.c., il 14,3 % e il 12,8 % dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento durante il trattamento in studio.

Pazienti affetti da ACG

La sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea è stata valutata in uno studio di fase III (WA28119) condotto su 251 pazienti affetti da ACG. La durata totale in anni-paziente nell'intera popolazione esposta a tocilizumab è stata di 138,5 anni-paziente durante la fase dello studio controllata con placebo e in doppio cieco della durata di 12 mesi. Il profilo di sicurezza complessivo osservato nei gruppi trattati è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab (vedere Tabella 1).

Infezioni

Infezioni La frequenza di eventi di infezione/infezione severa è risultata ben bilanciata tra il gruppo tocilizumab settimanale (200,2/9,7 eventi ogni 100 anni-paziente) vs. gruppo placebo più 26 settimane

di prednisone a scalare (156,0/4,2 eventi ogni 100 anni-paziente) e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (210,2/12,5 eventi ogni 100 anni paziente).

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale, complessivamente il 6 % (6/100) dei pazienti ha segnalato una reazione avversa in corrispondenza del sito dell'iniezione sottocutanea. Nessuna reazione correlata al sito di iniezione è stata riferita come evento avverso severa o ha imposto l'interruzione del trattamento.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, è stata rilevata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 4 % dei pazienti del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale. Questo dato non è stato osservato in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, un paziente (1 %, 1/100) del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale ha fatto rilevare un singolo evento transitorio di riduzione della conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\mu L$ che non si è associato a eventi emorragici. La riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$ non è stata osservata in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, il 3 % dei pazienti del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di ALT ≥ 3 volte ULN, contro il 3 % dei pazienti del gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nessun paziente del gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare. L'1 % dei pazienti del gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di AST > 3 volte ULN, contro nessun paziente dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su tocilizumab, il 34 % dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 15 % che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) nel braccio tocilizumab in formulazione sottocutanea settimanale.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (uso endovenoso)

Pazienti affetti da AR

La sicurezza di tocilizumab è stata studiata in 5 studi di fase III controllati in doppio cieco e nei rispettivi periodi di estensione (vedere paragrafo 5.1).

L'intera popolazione di controllo comprende tutti i pazienti delle fasi in doppio cieco di ciascuno studio clinico principale dalla randomizzazione fino al raggiungimento del primo cambiamento nel regime di trattamento o di 2 anni. Il periodo di controllo in 4 degli studi è stato di 6 mesi e in 1 studio è durato fino a 2 anni. Negli studi controllati in doppio cieco, 774 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 4 mg/kg in associazione a MTX, 1 870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in associazione a MTX / altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in monoterapia.

L'interpopolazione esposta include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tocilizumab o nel periodo di controllo in doppio cieco o nella fase di estensione in aperto degli studi. Dei 4 009 pazienti inclusi in questa popolazione, 3 577 hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, 3 296 per almeno un anno, 2 806 hanno ricevuto il trattamento per almeno 2 anni e 1 222 per 3 anni.

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 sei 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. Le infezioni gravi riportate, alcune con esito fatale, sono state tubercolosi attiva, che si poteva presentare con malattia intrapolmonare o extrapolmonare, infezioni polmonari invasive, incluse candidosi, aspergillosi, coccidioidomicosi e pneumocistosi, polmonite, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticolite, sepsi e artrite batterica. Sono stati riferiti anche 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 il trattamento sono stati principalmente riportati come complicanze della diverticolite, tra cui peritonite purulenta generalizzata, perforazione del tratto gastrointestinale inferiore, fistole e ascessi.

Reazioni correlate all'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 (rash, orticaria). Tali eventi non hanno determinato limitazioni al trattamento.

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4 009, 0,2 %) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 pazienti su 4 009 (1,4 %) trattati 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 l'autorizzazione al commercio del 97 prodotto è stato riportato un caso di anafilassi fatale durante il trattamento con tocilizumab formulazione endovenosa(vedere paragrafo 4.4).

Neutrofili

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di 3,4 % 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 ×10⁹ /L tale rilevazione è avvenuta nell'arco di 8 settimane dall'inizio della terapia. Riduzioni al di sotto di 0,5 ×10⁹ /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 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ si è verificata nell'1,7 % dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARDs 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.

Aumenti 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 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 $2 \times \text{ULN}$ e lo 0,4 % ha avuto un rialzo di $> 2 \times \text{ULN}$.

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

Negli studi clinici controllati a sei 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 $\geq 6,2 \text{ mmol/L}$, con un 15 % che ha sperimentato incrementi sostenuti dell'LDL fino a $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$. 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.

Reazioni cutanee

Nell'utilizzo successivo alla commercializzazione sono state riportate segnalazioni rare di Sindrome di Stevens-Johnson.

Immunogenicità

Durante il trattamento con tocilizumab possono svilupparsi anticorpi anti-tocilizumab. Si può osservare una correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli 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 per via endovenosa. 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Tuyory è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'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 mIL6R). 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 sull'uso di tocilizumab nella AR 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 del 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, già alla settimana 2 sono state rilevate riduzioni dei livelli della PCR all'interno dell'intervallo di normalità, che si sono poi mantenute durante il trattamento.

Nello studio clinico WA28119 sulla ACG, sono state osservate analoghe riduzioni rapide dei livelli di PCR e VES, unitamente a lievi incrementi della concentrazione emoglobinica corpuscolare media. Nei soggetti sani che hanno ricevuto tocilizumab in dosi da 2 a 28 mg/kg per via endovenosa e da 81 a 162 mg per via sottocutanea, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 2 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Successivamente i neutrofili sono tornati verso i livelli del basale in modo dose dipendente. I pazienti affetti da AR e ACG hanno manifestato una diminuzione simile (rispetto ai soggetti sani) della conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.8).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AR

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab somministrato per via sottocutanea nel ridurre segni e sintomi dell'AR e la risposta radiografica sono state valutate in due studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati e in doppio cieco. Per lo Studio I (SC-I), i pazienti dovevano essere di età >18 anni, affetti da AR attiva da moderata a severa diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e presentare almeno 4 articolazioni dolenti e 4 articolazioni tumefatte al basale. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. Per lo Studio II (SC-II), i pazienti dovevano essere di età >18 anni, affetti da AR attiva da moderata a severa diagnosticata in base ai criteri ACR e presentare almeno 8 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte al basale.

Il passaggio dalla formulazione endovenosa con dose di 8 mg/kg una volta ogni 4 settimane alla formulazione sottocutanea con dose di 162 mg una volta ogni due settimane comporta un'alterazione dell'esposizione nel paziente. Benché il grado vari in funzione del peso corporeo del paziente (aumento nei pazienti con peso corporeo ridotto e diminuzione nei pazienti con peso corporeo elevato), l'esito clinico è in linea con quello osservato nei pazienti trattati per via endovenosa.

Risposta clinica

Lo Studio SC-I ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20 % circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. Nello Studio SC-I, 1262 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con 162 mg di tocilizumab per via sottocutanea una volta a settimana o con 8 mg/kg di tocilizumab per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione a DMARD non biologici. L'endpoint primario dello studio clinico era la differenza nella percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20 alla settimana 24. I risultati dello Studio SC-I sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Risposte ACR nello Studio SC-I (% di pazienti) alla settimana 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg una volta a settimana + DMARD n = 558	TCZ e.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 alla settimana 24	69,4 %	73,4 %
Differenza ponderata (IC al 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 alla settimana 24	47,0 %	48,6 %
Differenza ponderata (IC al 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 alla settimana 24	24,0 %	27,9 %
Differenza ponderata (IC al 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = farmaci antireumatici modificatori della malattia

TCZ = tocilizumab

IV = endovenosa

SC = sottocutanea

^a = popolazione per protocollo

I pazienti dello Studio SC-I hanno presentato un punteggio medio di attività di malattia (DAS28) al basale di 6,6 e 6,7 rispettivamente nel braccio s.c. e nel braccio e.v. Alla settimana 24 è stata osservata una riduzione significativa del DAS28 rispetto ai valori basali (miglioramento medio) di 3,5 in entrambi i bracci di trattamento e una percentuale sovrapponibile di pazienti ha raggiunto la remissione clinica secondo i criteri DAS28 (DAS28 < 2,6) nel braccio con somministrazione sottocutanea (38,4 %) e nel braccio con somministrazione endovenosa (36,9 %).

Risposta radiografica

La risposta radiografica associata a tocilizumab somministrato per via sottocutanea è stata valutata in uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico condotto su pazienti affetti da AR attiva (SC-II). Lo Studio SC-II ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20 % circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. I pazienti dovevano essere di età > 18 anni, affetti da AR attiva diagnosticata in base ai criteri ACR e presentare almeno 8 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte al basale. Nello Studio SC-II, 656 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con 162 mg di tocilizumab per via sottocutanea ogni due settimane o con placebo in associazione a DMARD non biologici.

Nello Studio SC-II, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio totale medio di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) rispetto al basale. Alla settimana 24, nei pazienti trattati con tocilizumab in formulazione sottocutanea è stata riscontrata inibizione del danno strutturale, con una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (mTSS medio di 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ [test di van Elteren]). Questi risultati sono in linea con quelli osservati nei pazienti trattati con tocilizumab in formulazione endovenosa.

Nello Studio SC-II, alla settimana 24, i pazienti trattati con tocilizumab in formulazione sottocutanea ogni due settimane hanno conseguito una risposta ACR20 del 60,9 %, una risposta ACR50 del 39,8 % e una risposta ACR70 del 19,7 %, mentre i pazienti trattati con placebo hanno conseguito una risposta ACR20 del 31,5 %, una risposta ACR50 del 12,3 % e una risposta ACR70 del 5,0 %. I pazienti presentavano un punteggio DAS28 medio al basale di 6,7 nel braccio s.c. e di 6,6 nel braccio placebo. Alla settimana 24 è stata osservata una riduzione significativa del punteggio DAS28 rispetto al basale di 3,1 nel braccio s.c. e di 1,7 nel braccio placebo; nel 32,0 % dei pazienti del braccio s.c. e nel 4,0 % dei pazienti del braccio placebo è stato inoltre riscontrato un punteggio DAS28 < 2,6.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

Nello Studio SC-I, la riduzione media dei punteggi relativi al questionario HAQ-DI dal basale alla settimana 24 è stata pari a 0,6 sia nel braccio s.c. sia nel braccio e.v. La percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi HAQ-DI alla settimana 24 (variazione rispetto al basale di $\geq 0,3$ unità) è risultata inoltre sovrapponibile nel braccio s.c. (65,2 %) rispetto al braccio e.v. (67,4 %), con una differenza ponderata nelle percentuali di -2,3 % (IC al 95 % - 8,1; 3,4). Per quanto riguarda il questionario SF-36, la variazione media del punteggio della componente mentale dal basale alla settimana 24 è stata di 6,22 nel braccio s.c. e di 6,54 nel braccio e.v.; inoltre, tale variazione è risultata simile per il punteggio della componente fisica con 9,49 nel braccio s.c. e 9,65 nel braccio e.v.

Nello Studio SC-II, la riduzione media dei punteggi HAQ-DI dal basale alla settimana 24 è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con tocilizumab in formulazione ogni due settimane (0,4) rispetto al placebo (0,3). La percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi HAQ-DI alla settimana 24 (variazione rispetto al basale di $\geq 0,3$ unità) è risultata superiore con il trattamento sottocutaneo ogni due settimane (58 %) rispetto al placebo (46,8 %). Il punteggio relativo al questionario SF-36 (variazione media nei punteggi della componente mentale e fisica) è risultato significativamente maggiore nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea (6,5 e 5,3) rispetto al placebo (3,8 e 2,9).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AIGs

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio clinico in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane sulla farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) e sulla sicurezza (WA28118) al fine di stabilire la dose sottocutanea di tocilizumab adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime endovenoso.

I pazienti idonei sono stati trattati con una dose di tocilizumab calcolata in base al loro peso corporeo: ai pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 26) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab una volta a settimana (QW), mentre a quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab ogni 10 giorni (Q10D; n = 8) od ogni 2 settimane (Q2W; n = 17) per 52 settimane. Ventisei (51 %) di questi 51 pazienti erano naïve al trattamento, mentre 25 (49 %) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento con tocilizumab in formulazione endovenosa e sono passati alla terapia con tocilizumab in formulazione sottocutanea al basale.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che tocilizumab in formulazione sottocutanea ha determinato un miglioramento di tutti i parametri esplorativi di efficacia, tra cui il punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71), nei pazienti naïve al trattamento con tocilizumab ha consentito di mantenere tutti i parametri esplorativi di efficacia nei pazienti che sono passati dal trattamento con tocilizumab in formulazione endovenosa a tocilizumab in formulazione sottocutanea. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AIGp

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio clinico in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane di PK-PD e di sicurezza al fine di stabilire la dose sottocutanea di tocilizumab adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime endovenoso.

I pazienti idonei sono stati trattati con una dose di tocilizumab calcolata in base al loro peso corporeo; nei pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab ogni 2 settimane (Q2W) mentre in quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 27) sono stati somministrati 162 mg di tocilizumab ogni 3 settimane (Q3W) per 52 settimane. Trentasette (71 %) di questi 52 pazienti erano naïve al trattamento, mentre 15 (29 %) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento in formulazione endovenosa e sono passati al trattamento in formulazione sottocutanea al basale.

I dosaggi di tocilizumab in formulazione sottocutanea 162 mg Q3W nei pazienti di peso inferiore a 30 kg e 162 mg Q2W nei pazienti di peso ≥ 30 kg garantiscono rispettivamente un'esposizione PK e risposte PD che avvalorano esiti di efficacia e sicurezza simili a quelli ottenuti con i dosaggi base di tocilizumab in formulazione endovenosa. approvati per l'AIGp.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che tocilizumab in formulazione sottocutanea ha determinato un miglioramento del punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) mediano nei pazienti naïve al trattamento e ha consentito di mantenere il punteggio JADAS-71 mediano nei pazienti che sono passati dal trattamento con tocilizumab in formulazione endovenosa a formulazione sottocutanea. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da ACG

Efficacia clinica

Lo Studio WA28119 è stato uno studio di superiorità di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab in pazienti affetti da ACG.

Duecentocinquantuno (251) pazienti affetti da ACG di nuova insorgenza o recidivante sono stati arruolati e assegnati a uno dei quattro bracci di trattamento. Lo studio clinico si è articolato in un periodo di trattamento in cieco della durata di 52 settimane (Parte 1) seguito da un'estensione in aperto della durata di 104 settimane (Parte 2). Scopo della Parte 2 era delineare la sicurezza e il

mantenimento dell'efficacia a lungo termine dopo 52 settimane di terapia con tocilizumab, analizzare il tasso di recidive e la necessità di trattamento oltre le 52 settimane, nonché acquisire informazioni sul potenziale effetto di risparmio degli steroidi a lungo termine del medicinale.

Due dosi sottocutanee di tocilizumab (162 mg una volta a settimana e 162 mg ogni due settimane) sono state confrontate con due diversi gruppi di controllo trattati con placebo, randomizzati in rapporto 2:1:1:1.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo con glucocorticoidi (prednisone). Ciascuno dei gruppi trattati con tocilizumab e uno dei gruppi trattati con placebo hanno seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 26 settimane, mentre il secondo gruppo trattato con placebo ha seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 52 settimane, concepito per rispecchiare meglio la prassi standard.

La durata della terapia con glucocorticoidi durante lo screening e prima dell'inizio della somministrazione di tocilizumab (o di placebo) è stata simile in tutti e 4 i gruppi di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Durata della terapia con corticosteroidi durante lo screening nello Studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare n = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. una volta a settimana + 26 settimane di prednisone a scalare n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. ogni duealterne + 26 settimane di prednisone a scalare n = 49
Durata (giorni)				
Media (DS)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = sottocutanea

L'endpoint primario di efficacia, valutato in base alla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con tocilizumab più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

Anche il principale endpoint secondario di efficacia, basato anch'esso sulla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52, e che ha confrontato tocilizumab più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

È stato osservato un effetto del trattamento superiore (differenza statisticamente significativa) a favore di tocilizumab rispetto a placebo nel conseguire una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con tocilizumab più 26 settimane con prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare e a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare.

La Tabella 4 riporta la percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52.

Endpoint secondari

La valutazione del tempo alla prima riacutizzazione della ACG ha evidenziato un rischio di riacutizzazione significativamente inferiore nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea una volta a settimana rispetto ai gruppi placebo più 26 settimane di prednisone e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nel gruppo tocilizumab in formulazione sottocutanea ogni due settimane

rispetto al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone (confronto condotto a un livello di significatività di 0,01). La somministrazione settimanale di tocilizumab in formulazione sottocutanea ha inoltre dimostrato di ridurre in modo clinicamente rilevante il rischio di riacutizzazione rispetto al trattamento con placebo più 26 settimane di prednisone sia nei pazienti che sono entrati nella sperimentazione con una ACG recidivante sia in quelli entrati con una malattia di nuova insorgenza (Tabella 4).

Dose cumulativa di glucocorticoidi

La dose cumulativa di prednisone alla settimana 52 è stata significativamente inferiore nei due gruppi tocilizumab rispetto ai due gruppi placebo (Tabella 4). In un'analisi separata dei pazienti che hanno ricevuto prednisone di salvataggio per trattare una riacutizzazione della ACG durante le prime 52 settimane, la dose cumulativa di prednisone ha mostrato delle variazioni rilevanti. Le dosi mediane di terapia di salvataggio nei pazienti dei gruppi tocilizumab una volta a settimana e ogni due settimane sono state rispettivamente di 3 129,75 mg e 3 847 mg. Entrambe sono risultate considerevolmente inferiori rispetto ai valori osservati nei gruppi placebo più 26 settimane e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, pari rispettivamente a 4 023,5 mg e 5 389,5 mg.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello Studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare n = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. una volta a settimana + 26 settimane di prednisone a scalare n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. ogni due settimane + 26 settimane di prednisone a scalare n = 49
Endpoint primario				
**** Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Principale endpoint secondario				
Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+52)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5%)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Altri endpoint secondari				
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99 %)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Dose cumulativa di glucocorticoidi (mg) mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +26²)</i>	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

Endpoint esplorativi				
Tasso di recidiva annualizzato, settimana 52 [§]				
Media (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (soglia di significatività per i test di superiorità primari e secondari principali)

*** Valore p descrittivo < 0,005

**** Riacutizzazione: ripresentazione di segni o sintomi di ACG e/o VES \geq 30 mm/h – Richiesto aumento della dose di prednisone

Remissione: assenza di riacutizzazione e normalizzazione della PCR

Remissione sostenuta: remissione dalla settimana 12 alla settimana 52 – I pazienti devono aderire alla riduzione graduale di prednisone definita dal protocollo.

¹ Analisi del tempo (espresso in giorni) che intercorre tra la remissione clinica e la prima riacutizzazione della malattia

² I valori p sono determinati utilizzando un'analisi di Van Elteren per i dati non parametrici

[§] L'analisi statistica non è stata eseguita

N/A- = Non applicabile

HR = Hazard Ratio

IC = intervallo di confidenza

SC = sottocutanea

Esiti correlati alla qualità di vita

Nello Studio WA28119, i risultati del questionario SF-36 sono stati separati nei punteggi riepilogativi relativi alle componenti fisica e mentale (rispettivamente PCS e MCS). La variazione media della PCS dal basale alla settimana 52 è stata più marcata (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi tocilizumab somministrato una volta a settimana e ogni due settimane [rispettivamente 4,10 e 2,76] rispetto ai due gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -0,28; placebo più 52 settimane, -1,49], sebbene soltanto il confronto tra il gruppo tocilizumab somministrato una volta a settimana più 26 settimane di prednisone a scalare e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (5,59; IC al 99%: 8,6; 10,32) abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa (p = 0.0024). Per quanto concerne la componente MCS, la variazione media dal basale alla settimana 52 sia nel gruppo tocilizumab somministrato una volta a settimana sia nel gruppo tocilizumab somministrato ogni due settimane [rispettivamente 7,28 e 6,12] è stata superiore rispetto al gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare [2,84] (sebbene le differenze non siano risultate statisticamente significative [p = 0,0252 per la somministrazione settimanale e p = 0,1468 per la somministrazione ogni duesettimane]) e simile al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare [6,67].

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente è stata effettuata su una scala analogica visiva (VAS) da 0 a 100 mm. La variazione media della VAS globale del paziente dal basale alla settimana 52 è stata inferiore (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi tocilizumab somministrato una volta a settimana e ogni due settimane [rispettivamente -19,0 e -25,3] rispetto a entrambi i gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -3,4; placebo più 52 settimane, -7,2], sebbene solo il gruppo tocilizumab ogni due settimane più 26 settimane di prednisone a scalare abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo [placebo più 26 settimane a scalare, p = 0,0059; e placebo più 52 settimane a scalare p = 0,0081].

In tutti i gruppi è stata calcolata la variazione dei punteggi della scala FACIT-Fatigue dal basale alla settimana 52. Le variazioni medie [DS] dei punteggi sono state le seguenti: tocilizumab somministrato una volta a settimana più 26 settimane, 5,61 [10,115], tocilizumab ogni due settimane più 26 settimane, 1,81 [8,836], placebo più 26 settimane, 0,26 [10,702] e placebo più 52 settimane, -1,63 [6,753].

Le variazioni dei punteggi del questionario EQ5D dal basale alla settimana 52 sono state le seguenti: tocilizumab somministrato una volta a settimana più 26 settimane, 0,10 [0,198], tocilizumab ogni due settimane più 26 settimane, 0,05 [0,215], placebo più 26 settimane, 0,07 [0,293] e placebo più 52 settimane, -0,02 [0,159]. I punteggi più alti rappresentano un segnale di miglioramento sia nel questionario FACIT-Fatigue sia nel questionario EQ5D.

Uso endovenoso

Pazienti affetti da AR

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab nel ridurre segni e sintomi dell'AR è stata valutata in cinque studi clinici multicentrici randomizzati e in doppio cieco. Gli Studi I-V hanno arruolato pazienti di età ≥ 18 anni affetti da AR attiva 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 ACR 20 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 1,196 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 clinico e che sono stati inizialmente randomizzati a placebo + MTX, l'86 % ha ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in aperto nel corso del secondo anno. L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20. 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 1,220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 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 ACR 20, 50, 70 a 6 mesi significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo (Tabella 5). 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 clinici da I a V avevano un Punteggio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,5- 6,8. Una riduzione significativa nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1-3,4 è stata osservata 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 aggregati degli Studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 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 5. Risposte ACR osservate negli studi clinici controllati con placebo/MTX/DMARD (% di pazienti)

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - 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 una 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 6).

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 variazione media rispetto al basale del punteggio totale Sharp-Genant 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 6. 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 - Metotrexato

TCZ - tocilizumab

JSN - 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 strutturale, come definito dal cambiamento nel punteggio totale di Sharp 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 di 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 di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) e una iniezione sottocute di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione di adalimumab sottocutanea (40 mg) q2w e 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'endpoint primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli endpoint secondari (Tabella 7).

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo Studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (e.v.) 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 95%)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Endpoint secondari - Percentuale di riposte 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 ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Il valore p 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

IV = endovena

SC = sottocute

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Il profilo clinico complessivo degli eventi avversi è risultato simile tra tocilizumab e adalimumab. La proporzione di pazienti con eventi avversi gravi era bilanciata fra i gruppi di trattamento (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). I tipi di reazioni avverse nel braccio trattato con tocilizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab e le reazioni avverse sono state riportate con una frequenza simile rispetto alla Tabella 1. Una più alta incidenza di infezioni e infestazioni è stata riportata nel braccio trattato con 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 anomalie marcate era più alta con tocilizumab in confronto ad adalimumab. Quattro pazienti (2,5 %) nel braccio tocilizumab e due pazienti (1,2 %) nel braccio adalimumab hanno manifestato riduzioni della conta dei neutrofili di grado 3 o 4 CTC. Undici pazienti (6,8 %) nel braccio tocilizumab e cinque pazienti (3,1 %) nel braccio 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 braccio 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 (vedere Tabella 1).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tocilizumab è caratterizzata da un'eliminazione non lineare, che è una combinazione di clearance lineare ed eliminazione di Michaelis-Menten. La parte non lineare dell'eliminazione di tocilizumab determina un aumento dell'esposizione più che proporzionale alla dose. I parametri di farmacocinetica di tocilizumab non si modificano nel tempo. In virtù della dipendenza della clearance totale dalle concentrazioni sieriche di tocilizumab, anche l'emivita di tocilizumab è concentrazione-dipendente e varia in base al livello di concentrazione sierica. Le analisi di farmacocinetica di popolazione in ogni popolazione di pazienti testata finora non indicano una relazione tra clearance apparente e presenza di anticorpi anti-farmaco.

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: area sotto la curva (AUC) allo stato stazionario = $38\,000 \pm 13\,000$ h \times 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 and 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} and C_{\max} di Tocilizumab sono aumentate con l'aumentare del peso corporeo. Ad un peso corporeo ≥ 100 kg, i valori medi previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell'AUC, C_{\min} and C_{\max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $50\,000 \pm 16\,800$ μ g \cdot 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 sopra. La curva dose-risposta per tocilizumab si appiattisce ad una esposizione più alta, determinando incrementi di efficacia minorirrispetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab; di conseguenza, non è stato dimostrato un aumento dell'efficacia clinicamente rilevante in pazienti trattati con dosi di tocilizumab > 800 . Pertanto, una dose > 800 per infusione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

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.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due fasi. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 9,5 mL/h. 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. 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.

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.

Uso sottocutaneo

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 162 mg sottocute una volta a settimana, 162 mg sottocute ogni due settimane e o 4 o 8 mg/kg endovena ogni 4 settimane per 24 settimane.

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata una volta a settimana, i valori medi di tocilizumab predetti (\pm DS) allo stato stazionario dell' $AUC_{1\text{sett}}$, C_{\min} e C_{\max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\times\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$, e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{\min} , e C_{\max} sono stati rispettivamente di 6,32, 6,30, e 5,27. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC, C_{\min} , and C_{\max} .

Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata ogni due settimane, i valori medi di tocilizumab predetti (\pm DS) allo stato stazionario dell' $AUC_{2\text{sett}}$, C_{\min} e C_{\max} sono stati rispettivamente $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g}\times\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{\min} , e C_{\max} sono stati rispettivamente di 2,67, 6,02, e 2,12. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC e C_{\min} , e dopo 10 settimane per la C_{\max} .

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AR, il tempo di raggiungimento del picco di concentrazione serica t_{\max} di tocilizumab è stato pari a 2,8 giorni. La biodisponibilità della formulazione s.c. è stata del 79 %.

Eliminazione

Per quanto riguarda la somministrazione sottocutanea, allo stato stazionario il $t_{1/2}$ apparente concentrazione-dipendente è pari a fino 13 giorni per la dose da 162 mg somministrata una volta a settimana e 5 giorni per la dose da 162 mg somministrata ogni due settimane nei pazienti affetti da AR.

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da AIGs

La farmacocinetica di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 140 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg formulazione endovenosa ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg formulazione sottocutanea una volta a settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg), 162 mg formulazione sottocutanea ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

I dati disponibili relativi all'esposizione dopo la somministrazione sottocutanea di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs di età inferiore a 2 anni e di peso corporeo inferiore a 10 kg sono limitati.

I pazienti affetti da AIGs devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con tocilizumab per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 8. Parametri previsti di PK medi± DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione s.c. in soggetti affetti da AIGs

Parametro di PK di tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C _{min} (µg/mL)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C _{mean} (µg/mL)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
C _{max} d'accumulo	3,66	1,88
C _{min} d'accumulo	4,39	3,21
C _{mean} d'accumulo o AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 o 2 settimane per i due regimi sottocutanei

Dopo somministrazione s.c., il 90 % circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AIGs, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione sottocutanea nei pazienti affetti da AIGs è stata del 95 %.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs, il volume di distribuzione centrale si è attestato a 1,87 L, mentre quello periferico a 2,14 L, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,01 L.

Eliminazione

La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione e, nei pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica, è risultata pari a 5,7 mL/h. Dopo somministrazione sottocutanea, il t_{1/2} effettivo di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs si è attestato a un massimo di 14 giorni con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W durante un intervallo posologico allo stato stazionario.

Uso sottocutaneo

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 per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), o 162 mg per via sottocutanea ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 9. Parametri previsti di PK medi± DS predetti allo stato stazionario doposomministrazione sottocutanea in soggetti affetti da AIGp

Parametro di PK di Tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/mL)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{avg} (µg/mL)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8

C _{max} d'accumulo	1,72	1,32
C _{min} d'accumulo	3,58	2,08
C _{mean} d'accumulo o AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 o 3 settimane per i due regimi sottocutanea

Dopo somministrazione endovenosa 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 ≥ 30 kg). Dopo somministrazione sottocutanea, il 90 % circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg formulazione sottocutanea Q2W e Q3W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione s.c. in pazienti affetti da AIGp, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione sottocutanea nei pazienti affetti da AIGp è stata del 96 %.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp, il volume di distribuzione centrale si è attestato a 1,97 L, mentre quello periferico a 2,03 L, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,0 L.

Eliminazione

L'analisi di farmacocinetica di popolazione sui pazienti affetti da AIGp ha evidenziato un impatto sulla clearance lineare correlato al peso corporeo, in ragione del quale occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso (vedere Tabella 9).

Dopo somministrazione sottocutanea, il t_{1/2} effettivo di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGp si è attestato a un massimo di 10 giorni nei pazienti di peso < 30 kg (162 mg sottocute Q3W) e di 7 giorni nei pazienti di peso ≥ 30 kg (162 mg sottocute Q2W) durante un intervallo posologico allo stato stazionario. A seguito di somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione con un andamento bifasico. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,25 mL/h. 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.

Uso sottocutaneo

Pazienti affetti da ACG

La PK di tocilizumab in pazienti con ACG è stata determinata utilizzando un modello farmacocinetico di popolazione che includeva i dati di 149 pazienti con ACG trattati con 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana o 162 mg per via sottocutanea ogni due settimane. Il modello sviluppato aveva la stessa struttura del modello di PK di popolazione sviluppato in precedenza sulla base dei dati raccolti su pazienti con AR (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri di PK medi ± DS predetti allo stato stazionario dopo somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG

Parametro di PK di tocilizumab	Somministrazione sottocutanea	
	162 mg ogni due settimane	162 mg una volta a settimana
C _{max} (µg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4

C _{trough} (µg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{mean} (µg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
C _{max} d'accumulo	2,18	8,88
C _{trough} d'accumulo	5,61	9,59
C _{mean} d'accumulo o AUC _τ *	2,81	10,91

*τ = 2 o 1 settimana per i due regimi sottocutanea

Il profilo allo stato stazionario della somministrazione settimanale di tocilizumab è risultato sostanzialmente piatto, con fluttuazioni minime tra i valori minimi e massimi, mentre per tocilizumab somministrato ogni due settimane le fluttuazioni rilevate sono state considerevoli. Il 90 % circa dello stato stazionario (AUC_τ) è stato raggiunto entro la settimana 14 nel gruppo trattato ogni due settimane ed entro la settimana 17 nel gruppo trattato una volta a settimana.

Sulla base dell'attuale caratterizzazione della PK, in questa popolazione si osservano concentrazioni minime allo stato stazionario di tocilizumab più elevate del 50 % rispetto alle concentrazioni medie rilevate nel più ampio set di dati della popolazione con AR. Tali differenze sono ascrivibili a ragioni non note. Le differenze di PK non si associano a differenze marcate dei parametri di PD e pertanto la loro rilevanza clinica non è nota.

Nei pazienti affetti da ACG è stata osservata un'esposizione più elevata in pazienti con peso corporeo inferiore. Per lo schema posologico da 162 mg una volta alla settimana, lo stato stazionario C_{avg} è stato più elevato (del 51 %) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Per lo schema posologico da 162 mg ogni due settimane, lo stato stazionario C_{avg} è stato più elevato (del 129 %) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Sono disponibili dati limitati su pazienti con peso superiore a 100 kg (n = 7).

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG, il t_½ di assorbimento è stato raggiunto intorno ai 4 giorni. La biodisponibilità della formulazione sottocutanea è stata di 0,8. I valori mediani di T_{max} sono stati raggiunti 3 giorni dopo la somministrazione della dose settimanale di tocilizumab e 4,5 giorni dopo la somministrazione della dose di tocilizumab ogni due settimane.

Distribuzione

In pazienti con ACG, il volume di distribuzione centrale è stato di 4,09 L, il volume di distribuzione periferico è stato di 3,37 L, e di conseguenza il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato di 7,46 L.

Eliminazione

La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,7 mL/h nei pazienti con ACG.

Nei pazienti con ACG, allo stato stazionario, il t_½ effettivo di tocilizumab ha oscillato tra 18,3 e 18,9 giorni per il regime settimanale da 162 mg, e tra 4,2 e 7,9 giorni per il regime ogni due settimane da 162 mg. A concentrazioni sieriche elevate, quando la clearance totale di tocilizumab è dominata dalla clearance lineare, dalle stime dei parametri di popolazione è stato ricavato un t_½ effettivo di circa 32 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab. La maggior parte dei pazienti con AR e ACG inclusi negli studi oggetto dell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o

una compromissione renale lieve. Una compromissione renale lieve (clearance della creatinina stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Un terzo circa dei pazienti nello studio clinico sulla ACG presentava una compromissione renale moderata al basale (clearance della creatinina stimata di 30-59 mL/min). In questi pazienti non è stato osservato alcun effetto sull'esposizione a tocilizumab.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici 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 adulti affetti da AR e ACG hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da AIGs e AIGp hanno confermato che le dimensioni corporee rappresentano l'unica covariata che influisce in misura significativa sulla farmacocinetica di tocilizumab, inclusi l'eliminazione e l'assorbimento, ragione per cui occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso corporeo (vedere Tabelle 8 e 9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

I dati non-clinici 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 non-clinici 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.

Il profilo non-clinico di sicurezza di tocilizumab valutato nelle scimmie cynomolgus non suggerisce l'esistenza di differenze tra la via di somministrazione endovenosa e quella sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina,
L-istidina monocloridrato monoidrato,
L-Valina,
L-metionina,
Polisorbato 80 (E 433),
Acido fosforico concentrato (per aggiustamenti del pH),
Sodio idrossido(per aggiustamenti del pH),
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce e dall'umidità.

La data e l'ora di rimozione della confezione dal frigorifero devono essere registrate sulla confezione. Eliminare la penna se lasciata fuori dal frigorifero per più di 2 settimane. Non utilizzare fonti di calore esterne come acqua calda per riscaldare la penna preriempita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 0,9 mL in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso, contenente 162 mg di Tocilizumab, il tutto incorporato in una penna preriempita. La siringa è chiusa da un copriago rigido (guarnizione elastomerica di tenuta con involucro in polipropilene) e da un tappo a stantuffo (gomma butilica rivestita in fluororesina).

Confezioni da 4 penne preriempite e confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tuyory è fornito in una penna preriempita monouso. Prima dell'iniezione, una volta tolta la penna preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (tra 18 °C e 28 °C) attendendo per 45 minuti. La penna non deve essere agitata. Una volta rimosso il cappuccio la somministrazione deve essere iniziata entro 3 minuti, per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la penna preriempita non viene utilizzata entro 3 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova penna preriempita.

Se dopo aver premuto il pulsante di attivazione l'indicatore viola non si muove, è necessario gettare la penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione. **Non** cercare di riutilizzare la penna preriempita. Non ripetere l'iniezione con un'altra penna preriempita. Contattare l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal leggermente giallastro, o se qualsiasi parte della penna preriempita appare danneggiata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Tuyory in penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2022/009
EU/1/26/2022/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DATA DELL'ULTIMO RINNOVO

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
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(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecen, 4031 Ungheria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapest
1103 Ungheria

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 dei 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 richiesti e dettagliati 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 dei 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un pacchetto informativo per il paziente per le indicazioni terapeutiche AR, AIGs, AIGp e ACG, indirizzato a tutti i pazienti che possono usare Tuyory:

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

- Foglio illustrativo (con le istruzioni per l'uso sottocutaneo) (ad esempio, link al sito EMA)
- Scheda per il Paziente
- Riferimento al rischio di sviluppare infezioni che possono divenire gravi se non trattate. Inoltre, alcune infezioni precedenti possono ricomparire. I pazienti devono consultare il medico nel caso in cui sviluppino un'infezione di qualsiasi tipo (anche un raffreddore) al momento del trattamento programmato con Tuyory.
- Riferimento al rischio che i pazienti che assumono Tuyory possono sviluppare complicanze della diverticolite che possono divenire gravi se non trattate. I pazienti devono informare immediatamente il medico se manifestano segni e sintomi di dolore allo stomaco o coliche con un cambiamento nelle abitudini intestinali o se notano sangue nelle feci. Il paziente deve informare il medico se soffre o ha sofferto di ulcerazione intestinale o diverticolite (infiammazione in alcune parti dell'intestino crasso)
- Riferimento al rischio che i pazienti che assumono Tuyory possono sviluppare danno epatico grave. Durante il trattamento con Tuyory, la funzionalità epatica dei pazienti va monitorata per rilevare eventuali cambiamenti nel livello degli enzimi epatici mediante test di funzionalità epatica. I pazienti devono informare immediatamente il medico se manifestano segni e sintomi di tossicità epatica tra cui stanchezza, confusione, dolore addominale, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco e ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi e urina di colore marrone scuro).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuyory 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 80 mg di tocilizumab.
1 flaconcino contiene 200 mg di tocilizumab.
1 flaconcino contiene 400 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre saccarosio, polisorbato 80 (E 433), sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato 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

200 mg/10 mL
1 flaconcino da 10 mL
4 flaconcini da 10 mL

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 PORTATA E DALLA VISTA 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

EU/1/26/2022/001	1 flaconcino da 4 ml
EU/1/26/2022/002	4 flaconcini da 4 ml
EU/1/26/2022/003	1 flaconcino da 10 ml
EU/1/26/2022/004	4 flaconcini da 10 ml
EU/1/26/2022/005	1 flaconcino da 20 ml
EU/1/26/2022/006	4 flaconcini da 20 ml

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**

ETICHETTA FLACONCINO

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

Tuyory 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNIT

80 mg/4 mL
200 mg/10 mL
400 mg/20 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE ESTERNA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite
162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da includere
Scansionare per il foglio illustrativo o visitare il sito www.tuyoryinfo.com

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

Solo per uso singolo.
Lasciare la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 25-30 minuti prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

EU/1/26/2022/007

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DONAZIONE E PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tuyory 162 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE ESTERNA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (CON BLUE-BOX) –
Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
tocilizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite
162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da includere

Scansionare per il foglio illustrativo o visitare il sito www.tuyoryinfo.com

**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

Solo per uso singolo.

Lasciare la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 25-30 minuti prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

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

EU/1/26/2022/008

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DONAZIONE E PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tuyory 162 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre 2D con identificatore univoco incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE INTERNA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (SENZA BLUE BOX) – Confezione multipla

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

Parte di una confezione multipla, non vendibile singolarmente. 162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da includere

Scansionare per il foglio illustrativo o visitare il sito www.tuyoryinfo.com

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

Solo per uso singolo.

Lasciare la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 25-30 minuti prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

EU/1/26/2022/008

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DONAZIONE E PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tuyory 162 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

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

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile
tocilizumab

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,9 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 penne preriempite
162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da includere
Scansionare per il foglio illustrativo o visitare il sito www.tuyoryinfo.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per uso singolo.
Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 45 minuti prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

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

EU/1/26/2022/009

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DONAZIONE E PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tuyory 162 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA DELLA PENNA PRE-RIEMPITA (CON BLU BOX) - Confezione multipla

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite
162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da includere
Scansionare per il foglio illustrativo o visitare il sito www.tuyoryinfo.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per uso singolo.
Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 45 minuti prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

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

EU/1/26/2022/010

13. NUMERO DI LOTTO <, CODICI DONAZIONE E PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tuyory 162 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre 2D con identificatore univoco incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE INTERNA DELLA PENNA PRERIEMPITA (SENZA BLUE BOX) -
Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
tocilizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 penna preriempita contiene 162 mg tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 penne preriempite

Parte di una confezione multipla, non vendibile singolarmente.
162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Codice QR da includere
Scansionare per il foglio illustrativo o visitare il sito www.tuyoryinfo.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per singolo uso.
Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 45 minuti prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

EU/1/26/2022/010

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DONAZIONE E PRODOTTO>

Lotto

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

tuyory 162 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

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

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

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

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile
tocilizumab

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,9 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

▼ 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.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tuyory 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione tocilizumab

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.
- e ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, informi il medico o l'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, le sarà consegnata una **Scheda per il Paziente**, la quale contiene importanti informazioni di sicurezza che deve conoscere prima che le venga somministrato e durante il trattamento con Tuyory.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Tuyory e a cosa serve

Tuyory 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 nell'organismo. Tuyory aiuta a ridurre i sintomi come il dolore e la tumefazione delle articolazioni e può inoltre migliorare la capacità di svolgere le attività quotidiane. Tuyory ha dimostrato di rallentare il danno alla cartilagine e all'osso delle articolazioni causato dalla malattia e di migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

- **Tuyory 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. Tuyory è solitamente usato in associazione con metotrexato. Tuyory può anche essere utilizzato da solo se il medico ritiene che metotrexato sia inappropriato
- Tuyory può anche essere utilizzato anche per trattare pazienti adulti precedentemente non trattati con metotrexato se affetti da artrite reumatoide grave, attiva e progressiva.
- **Tuyory utilizzato per trattare bambini con AIGs.** Tuyory 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. Tuyory è usato per migliorare i sintomi dell'AIGs e può essere somministrato in associazione con metotrexato o da solo.
- **Tuyory è utilizzato nei bambini con AIGp.** Tuyory 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. Tuyory è usato per

migliorare i sintomi dell'AIGp e può essere somministrato in associazione con metotrexato o da solo.

- **Tuyory è utilizzato per trattare adulti e bambini** di età pari o superiore ai 2 anni con **sindrome da rilascio di citochine (CRS)** grave o potenzialmente letale, un effetto indesiderato che colpisce i pazienti sottoposti a terapie a base di linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) usate per trattare alcune forme tumorali maligne.
- **Tuyory 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 Tuyory

Non le verrà somministrato Tuyory

- se è allergico a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha un'infezione grave attiva (ad eccezione del COVID-19).

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

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Tuyory.

- 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 qualsiasi tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. Informi immediatamente il medico se si sente poco bene. Tuyory 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 Tuyory. 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. I sintomi potrebbero includere dolore addominale e variazioni inspiegabili degli abituali movimenti intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. Prima di usare Tuyory, il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del 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 Tuyory, a meno che non sia necessario avviarlo urgentemente. Alcuni tipi di vaccini non devono essere utilizzati durante il trattamento con Tuyory.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere Tuyory.

- 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 Tuyory.
- 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 Tuyory, 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

Tuyory 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 Tuyory.

Altri medicinali e Tuyory

Informi il medico se lei (o il bambino, nel caso questi sia il paziente) sta assumendo qualsiasi altro medicinale o se ne ha recentemente assunto uno, inclusi medicinali ottenibili senza prescrizione medica.

Tuyory 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 es. amlodipina), usati per trattare l'aumento **della pressione sanguigna**
- teofillina, usata per trattare l'**asma**
- warfarin o fenprocumone, 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 es. temazepam), usate per **trattare l'ansia**

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

Tuyory non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se pianifica una gravidanza

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 Tuyory, ed informi il medico. Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione. Non è noto se Tuyory passi nel latte materno.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi o usi macchinari.

Tuyory contiene sodio e polisorbato

Dopo la diluizione con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9 %, questo medicinale contiene 230,6 mg di sodio per dose massima di 800 mg equivalente all'11,5 % della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS pari a 2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione in caso di dieta a basso contenuto di sodio.

Questo medicinale contiene 5 mg di polisorbato 80 (E 433) in ciascun flaconcino da 200 mg/10 mL, 10 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 400 mg/20 mL e 2 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 80 mg/4 mL, che equivale a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informa il medico se lei o il bambino avete qualche allergia nota.

3. Come viene somministrato Tuyory

Questo medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa da parte del medico.

Tuyory sarà **somministrato** tramite **infusione endovenosa da un medico o un infermiere**. Essi diluiranno la soluzione, allestiranno l'infusione endovenosa e la terranno sotto osservazione durante e dopo la somministrazione.

Pazienti adulti affetti da AR

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

Ai pazienti adulti Tuyory sarà somministrato ogni 4 settimane attraverso infusione endovenosa della durata di un'ora.

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

La dose usuale di Tuyory 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 uguale o superiore a 30 kg: **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 da AIGs Tuyory sarà somministrato ogni 2 settimane attraverso infusione endovenosa della durata di un'ora.

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

La dose usuale di Tuyory 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 uguale o superiore a 30 kg: **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 sarà somministrato Tuyory ogni 4 settimane attraverso un'infusione endovenosa della durata di un'ora.

Pazienti con CRS

Nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg, la dose abituale di Tuyory è pari a **8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo**. Nei pazienti di peso inferiore a 30 kg, la dose è pari a **12 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo**.

Tuyory può essere somministrato da solo o in associazione con corticosteroidi.

Pazienti affetti da COVID-19

La dose indicata di Tuyory è pari a **8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo**. Potrebbe rendersi

necessaria una seconda dose.

Se le viene dato più Tuyory di quanto dovuto

Dal momento che Tuyory 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 Tuyory

Dal momento che Tuyory 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 Tuyory

Non deve sospendere il trattamento con Tuyory 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, this medicine can cause side effects, può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati possono verificarsi fino a 3 mesi dopo l'ultima assunzione di Tuyory.

Possibili comuni effetti indesiderati gravi

Informi **immediatamente** il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

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

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)

Elenco di altri possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati molto comuni:

Questi 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:

Questi 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 elevate
- 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:

Questi 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:

Questi possono colpire fino a 1 persona su 1 000

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

Effetti indesiderati molto rari:

Questi possono colpire fino a 1 persona su 10 000

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

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 delle transaminasi 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 basso numero dei globuli bianchi.

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. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tuyory

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

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

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Tuyory

- 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 eccipienti sono saccarosio, polisorbato 80 (E 433), sodio fosfato dibasico diidrato, fosfato sodio fosfato monobasicodiidrato, acido fosforico concentrato (per aggiustamenti del pH), sodio idrossido (per aggiustamenti del pH) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere la sezione 2 "Tuyory contiene sodio e polisorbato").

Descrizione dell'aspetto di Tuyory e contenuto della confezione

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

Tuyory è fornito in flaconcini contenenti 4 mL, 10 mL e 20 mL di concentrato per soluzione per infusione. Confezioni da 1 e 4 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungary

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei 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 particolato o segni di cambiamento del colore. Devono essere diluite 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 Tuyory.

Per la somministrazione tramite infusione, devono essere utilizzate solo sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC), polipropilene (PP) o polietilene (PE).

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione preparata è fisicamente e chimicamente stabile in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Può essere conservato per 50 ore a 30 °C e fino a 4 settimane in frigorifero a 2 °C - 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non devono superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Pazienti adulti affetti da AR, COVID-19 e CRS (≥ 30 kg)

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di Tuyory concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di Tuyory concentrato (**04 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.

Utilizzo nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso ≥ 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di Tuyory concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di Tuyory 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 e CRS di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di Tuyory concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di Tuyory 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 sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 50 mL pari al volume di Tuyory concentrato necessario al dosaggio del paziente. La quantità necessaria di Tuyory 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.

Tuyory è monouso.

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

▼ 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.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita tocilizumab

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale, perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, le sarà consegnata una **Scheda per il Paziente**, la quale contiene importanti informazioni di sicurezza che deve conoscere prima che le venga somministrato e durante il trattamento con Tuyory.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Tuyory e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tuyory
3. Come usare Tuyory
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tuyory
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Cos'è Tuyory e a cosa serve

Tuyory 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 blocco di tale proteina può ridurre l'infiammazione nell'organismo.

Tuyory 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.
- **adulti con artrite reumatoide (AR) grave, attiva e in progressione**, precedentemente non trattati con metotrexato.

Tuyory aiuta a ridurre i sintomi della AR, come il dolore e la tumefazione delle articolazioni, e può inoltre migliorare le capacità di effettuare le attività quotidiane. Tuyory ha dimostrato di rallentare il danno alla cartilagine e all'osso delle articolazioni causato dalla malattia e di migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Tuyory è solitamente usato in associazione con un altro medicinale per la AR chiamato metotrexato. Tuyory può comunque essere usato da solo se il medico decide che il trattamento con metotrexato è inappropriato.

- **adulti con una malattia delle arterie chiamata arterite a cellule giganti (ACG)**, provocata dall'infiammazione delle arterie più grosse del corpo, specialmente quelle che portano il sangue alla testa e al collo. I sintomi includono mal di testa, affaticamento e dolore alla mandibola/mascella. Gli effetti possono includere ictus e cecità.

Tuyory può ridurre il dolore e il rigonfiamento di arterie e vene nella testa, nel collo e nelle braccia.

La ACG è spesso trattata con medicinali chiamati steroidi. Generalmente sono efficaci, ma possono provocare effetti indesiderati se usati a dosi elevate per periodi prolungati. Inoltre, la riduzione della dose di steroidi può provocare una riacutizzazione della ACG. Aggiungere Tuyory al trattamento significa poter utilizzare gli steroidi per un periodo più breve, tenendo comunque sotto controllo la ACG.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 1 anno, con artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni, nonché febbre ed eruzione cutanea.

Tuyory è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGs. Può essere somministrato in associazione con metotrexato o da solo.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 2 anni, con artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni.

Tuyory è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGp. Può essere somministrato in associazione con metotrexato o da solo.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tuyory

Non usi Tuyory

- se lei o un paziente pediatrico di cui si prende cura è allergico a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se lei o un paziente pediatrico di cui si prende cura ha un'infezione grave attiva

Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico. Non usi Tuyory.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Tuyory.

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri o una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra, della lingua, prurito alla pelle o al viso, orticaria o eruzione cutanea durante l'iniezione o subito dopo, **informi immediatamente il medico.**
- Se dopo la somministrazione di Tuyory manifesta qualsiasi sintomo indicativo di una reazione allergica, **non assuma la dose successiva** finché non avrà informato il medico. E questi non le avrà detto di prenderla.
- Se ha un'**infezione** di qualsiasi tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. **Informi immediatamente il medico** se si sente poco bene. Tuyory 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 Tuyory. 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 avuto **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili delle abitudini intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. . Prima di usare Tuyory, il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- **Se un paziente è stato vaccinato di recente** o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione, informi il medico. Tutti i pazienti devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con Tuyory. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati durante la terapia con Tuyory.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere Tuyory.
- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione sanguigna o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume Tuyory.
- 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 un esame del sangue prima di somministrarle Tuyory, per stabilire se presenta un basso numero di globuli bianchi o di piastrine, oppure un elevato livello degli enzimi del fegato.

Bambini e adolescenti

L'uso di Tuyory nella soluzione iniettabile sottocutanea non è raccomandato in bambini di età inferiore a 1 anno. Tuyory non deve essere somministrato a bambini affetti da AIGs che pesano meno di 10 kg.

Se un bambino presenta una storia di **sindrome da attivazione macrofagica** (attivazione e proliferazione incontrollata di specifiche cellule del sangue), informi il medico. Questi dovrà decidere se il paziente possa essere comunque trattato con Tuyory.

Altri medicinali e Tuyory

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (o se lo sta assumendo il bambino, se è il paziente). Tra questi rientrano anche i medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Tuyory 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 es. 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 es. temazepam), usate per trattare l'ansia

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

Tuyory non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se sta pianificando una gravidanza.

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 Tuyory, ed informi il medico. Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione. Non è noto se Tuyory passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi o usi macchinari.

Tuyory contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,27 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni 162 mg/0,9 mL siringa pre-riempita che equivale a 0,3 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il bambino avete qualche allergia nota.

3. Come usare Tuyory

Usi sempre questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se non è sicuro deve consultare il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il trattamento sarà prescritto e iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della AR, dell'AIGs, dell'AIGp o della ACG.

Dose raccomandata

La dose per gli adulti affetti da AR o ACG è di 162 mg (il contenuto di 1 siringa pre-riempita) somministrata una volta a settimana.

Bambini e adolescenti con AIGs (di età uguale o superiore a 1 anno)

La dose abituale di Tuyory dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa pre-riempita) una volta ogni 2 settimane.
- Se il paziente **pesa 30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa pre-riempita) una volta a settimana.

Bambini e adolescenti con AIGp (di età uguale o superiore a 2 anni)

La dose abituale di Tuyory dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa pre-riempita) una volta ogni 3 settimane.
- Se il paziente pesa **30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa pre-riempita) una volta ogni 2 settimane.

Tuyory è somministrato mediante iniezione sotto la pelle (sottocutanea). All'inizio Tuyory potrà esserle somministrato dal medico o dall'infermiere. Tuttavia, il medico potrebbe decidere che lei è in grado di iniettarsi Tuyory da solo. In questo caso, verrà istruito su come iniettarsi Tuyory. I genitori e coloro che si prendono cura dei pazienti verranno istruiti su come iniettare Tuyory ai pazienti che non sono in grado di iniettarsi il medicinale da soli, quali i bambini.

Non usare se il medicinale è torbido o contiene particelle, se ha un colore diverso da incolore a giallastro o se qualsiasi parte della siringa pre-riempita sembra danneggiata.

Dopo aver rimosso il cappuccio, l'iniezione deve essere iniziata **entro 5 minuti** (vedere paragrafo 5 del foglio illustrativo)

Parli con il medico se ha eventuali domande su come somministrare un'iniezione a se stesso o ad un bambino di cui si prende cura. **Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per la somministrazione"**.

Se usa più Tuyory di quanto deve

Dal momento che Tuyory le verrà somministrato mediante una siringa preriempita, è improbabile che gliene venga dato troppo. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se un adulto con AR o ACG oppure un bambino o un adolescente con AIGs salta o dimentica una dose

È molto importante usare Tuyory esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della prossima dose.

- Se ha dimenticato la dose settimanale e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, si somministri la dose il successivo giorno programmato.
- Se ha dimenticato la dose prevista ogni due settimane e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, si inietti la dose non appena se ne ricorda e si somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- Se ha dimenticato la dose settimanale o quella ogni due settimane e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose dimenticata, oppure non è sicuro di quando iniettare Tuyory, si rivolga al medico o al farmacista.

Se un bambino o un adolescente con AIGp salta o dimentica una dose

È molto importante usare Tuyory esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della prossima dose.

- Se è stata dimenticata una dose e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, inietti la dose non appena se ne ricorda e somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- Se è stata dimenticata una dose e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose dimenticata, oppure non è sicuro di quando iniettare Tuyory, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Tuyory

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

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

4. Possibile effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati potrebbero verificarsi fino a 3 mesi o più dopo l'ultima assunzione di Tuyory.

Possibili effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

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

Reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:

- difficoltà a respirare, oppressione al torace o stordimento
- cutanea, prurito, orticaria, tumefazione delle labbra, della lingua o del viso

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 1 000

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

Elenco di altri possibili effetti indesiderati

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico il prima possibile.

Effetti indesiderati molto comuni:

Possono interessare 1 persona su 10 o più

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

Effetti indesiderati comuni:

Possono interessare 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
- ulcerazione della bocca, mal di stomaco
- ritenzione idrica (edema) nella parte inferiore delle gambe, aumento del peso
- tosse, respiro corto
- basso numero dei globuli bianchi come evidenziato dagli esami del sangue (neutropenia, leucopenia)
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)
- aumento della bilirubina come evidenziato dagli esami del sangue.
- bassi livelli di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue).

Effetti indesiderati non comuni:

Possono interessare 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:

Questi possono colpire fino a 1 persona su 1 000

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

Effetti indesiderati molto rari:

Possono interessare fino a 1 persona su 10 000

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

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp sono generalmente simili a quelli registrati negli adulti. Alcuni effetti indesiderati vengono riscontrati più spesso nei bambini e negli adolescenti: infiammazione del naso e della gola, mal di testa, sensazione di malessere (nausea) e basse conte dei globuli bianchi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tuyory

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta della siringa preriempita (dopo Scad./EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal giallastro, o se qualsiasi parte della siringa preriempita appare danneggiata.

La siringa non deve essere agitata. Dopo aver rimosso il cappuccio, l'iniezione deve essere avviata entro **5 minuti** per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la siringa preriempita non viene utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita.

Se dopo l'inserimento dell'ago non è possibile spingere lo stantuffo, è necessario gettare la siringa preriempita in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita.

Non gettare alcun medicinale nelle acque reflue o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come buttare via i medicinali che non usi più. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tuyory

- Il principio attivo è tocilizumab..

Ciascuna siringa preriempita da 0,9 mL contiene 162 mg di tocilizumab.

- Gli altri eccipienti sono L-istidina, L-istidina monoidrato monoclorigrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) e acido fosforico concentrato (per aggiustamenti del pH) sodio idrossido (per aggiustamenti del pH) acqua per preparazioni iniettabili. (vedere la sezione 2 “Tuyory contiene polisorbato”)

Descrizione dell'aspetto di Tuyory e contenuto della confezione

Tuyory è una soluzione iniettabile. La soluzione è da trasparente a leggermente giallastra.

Tuyory è fornito in siringa preriempita da 0,9 mL contenente 162 mg di tocilizumab soluzione

iniettabile.

Ogni confezione contiene 4 siringhe preriempite con confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite.

È probabile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione:

Informazioni dettagliate e aggiornate su questo prodotto e gli ultimi materiali educativi approvati per i pazienti sono disponibili anche scansando il codice QR incluso di seguito o la confezione esterna con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche sul seguente URL:

www.tuyoryinfo.com

Codice QR da includere

Altre fonti di informazione Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni necessarie per l'uso sicuro di Tuyory in siringa preriempita.

Affinché lei o la persona che le presta assistenza utilizzi correttamente Tuyory in siringa preriempita, è importante leggere, comprendere e seguire queste istruzioni. Queste istruzioni non sostituiscono l'addestramento ricevuto dall'operatore sanitario. Prima di usare Tuyory a in siringa preriempita per la prima volta, l'operatore sanitario le mostrerà come preparare e iniettare nel modo corretto il medicinale. Rivolga all'operatore sanitario qualsiasi domanda lei possa avere. Non cerchi di somministrarsi un'iniezione fino a quando non sarà sicuro di aver compreso come utilizzare Tuyory in siringa preriempita.

La invitiamo a leggere anche il Foglio illustrativo fornito in dotazione con Tuyory in siringa preriempita per le informazioni più importanti che occorre sapere riguardo al medicinale. Durante l'impiego di Tuyory è importante rimanere sotto la supervisione di un operatore sanitario.

Per ridurre al minimo le punture accidentali di aghi, la siringa preriempita Tuyory è dotata di una protezione automatica trasparente per l'ago. La protezione dell'ago si attiva automaticamente dopo la somministrazione dell'iniezione.

Informazioni importanti

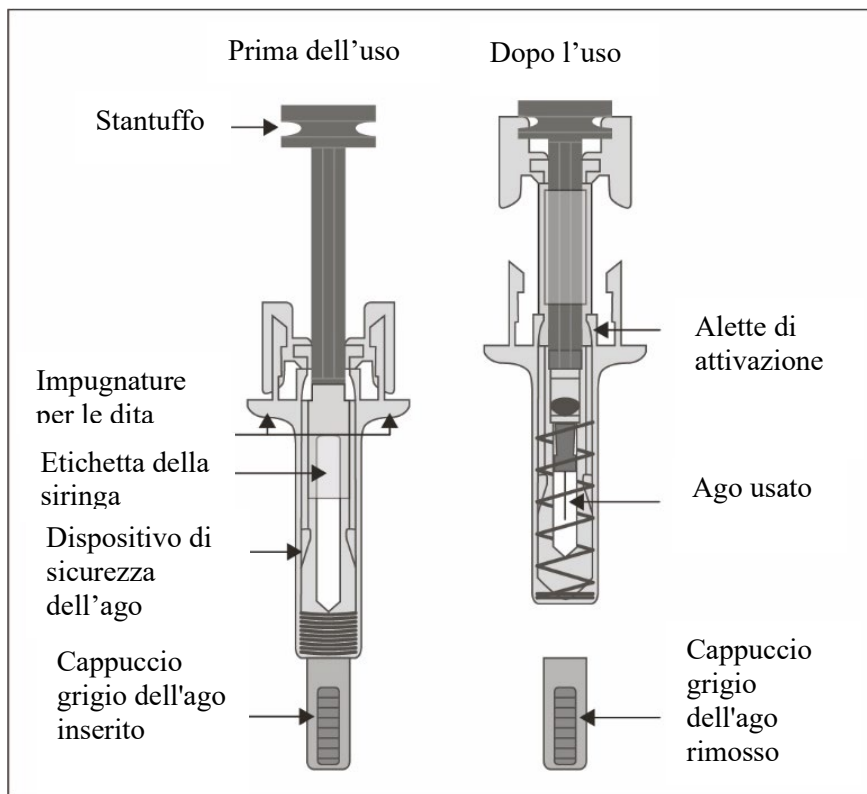
- **Non tentare di attivare la siringa preriempita prima dell'iniezione - ad esempio, toccando le alette di attivazione. Si bloccheranno in posizione e impediranno l'iniezione.**
- **Non utilizzare la siringa se appare danneggiata**
- **Non utilizzare se la soluzione si presenta torbida, non limpida, ha cambiato colore o contiene particelle**
- **Non cercare mai di smontare la siringa**
- **Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago finché non si è pronti ad iniettarsi il medicinale**
- **Non somministrare l'iniezione attraverso indumenti che coprono la pelle**
- **Non riutilizzare mai la stessa siringa**

Conservazione

Tenere Tuyory in siringa e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservare sempre la siringa in frigorifero a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un tempo totale di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C. La siringa preriempita deve essere conservata sempre nella confezione. Proteggere la siringa dal congelamento e dalla luce. Tenere le siringhe asciutte.

Parti della Siringa preriempita (vedere Figura A)

Figura A



Occorrente per la somministrazione dell'iniezione:

In dotazione nella confezione:

- Siringa preriempita

Non in dotazione nella confezione:

- Tampone imbevuto di alcool
- Batuffolo di cotone o garza sterile
- Contenitore resistente alla perforazione o contenitore per materiali taglienti per lo smaltimento sicuro del cappuccio dell'ago e della siringa usata

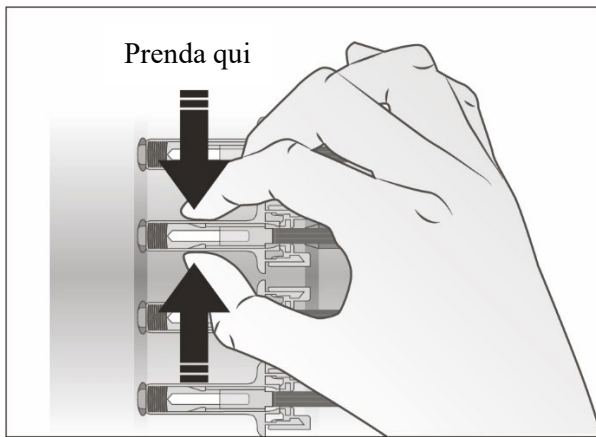
Dove preparare l'occorrente:

- **Utilizzare una superficie ben illuminata, pulita e piatta, come ad esempio un tavolo**

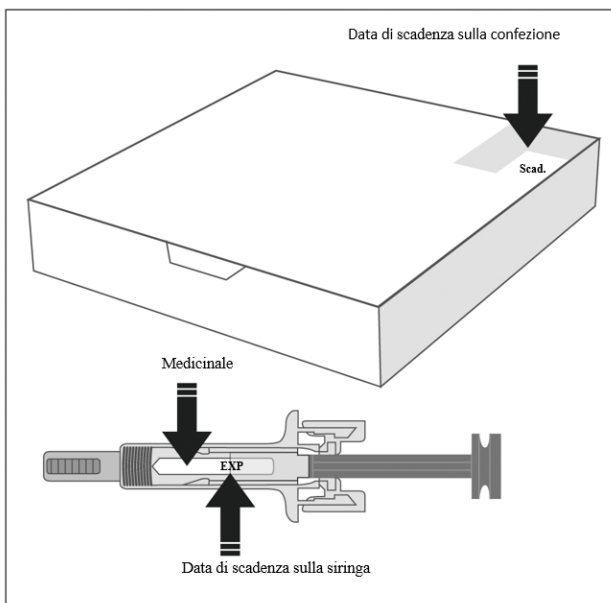
Fase 1. Controllare visivamente la siringa preriempita

- Tolga la confezione contenente la siringa dal frigorifero.
- Se si apre la confezione per la prima volta, verificare che sia correttamente sigillata. Non utilizzare la siringa preriempita se la confezione sembra essere stata già aperta
- Apra la confezione.
- Afferi la siringa preriempita all'altezza del dispositivo di sicurezza dell'ago per estrarla dalla confezione. (**vedere Figura B**).
 - o Non afferri lo stantuffo.
 - o Non afferri il cappuccio dell'ago.
 - o Non tocchi le alette di attivazione della siringa con le dita, poiché ciò potrebbe danneggiarla.

Figura B



- Esamini visivamente la siringa e il medicinale contenuto al suo interno. Questo è importante per garantire che la siringa e il medicinale siano sicuri da usare.
 - Controlli la data di scadenza sulla confezione e sull'etichetta della siringa (**vedere la figura C**) per accertarsi che non sia scaduta. Non utilizzi la siringa se la data di scadenza è passata. Questa operazione è importante perché garantisce la sicurezza d'uso della siringa e del medicinale.
- Figura C**



Getti via la siringa preriempita e non la utilizzi se:

- il medicinale al suo interno si presenta torbido
- il medicinale al suo interno contiene particelle
- il medicinale al suo interno non è trasparente o presenta un colore diverso dal leggermente giallastro
- una parte qualsiasi della siringa preriempita appare danneggiata

Fase 2. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente

- Non rimuova il cappuccio dell'ago posto sulla siringa fino alla Fase 5. La rimozione anticipata del cappuccio dell'ago può causare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Posizioni la siringa su una superficie piatta e pulita, permettendo alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente (18 °C – 28 °C) attendendo circa 25–30 minuti affinché si riscaldi. Se non si permette alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e premere lo stantuffo potrebbe risultare difficile.
- Non scaldi la siringa preriempita in nessun altro modo.

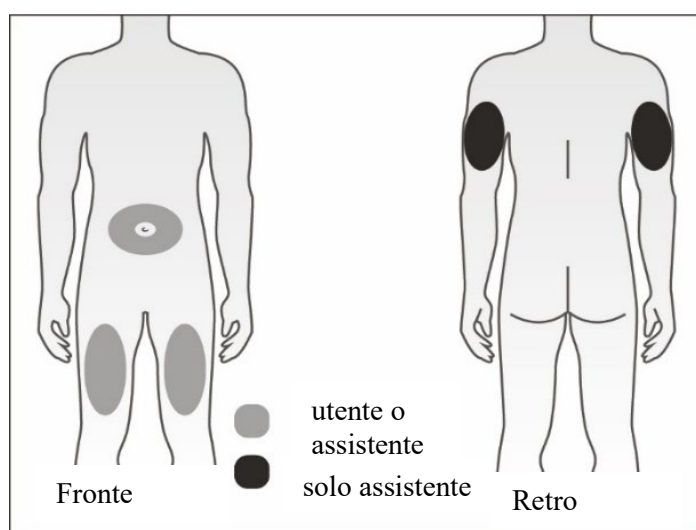
Fase 3. Lavarsi le mani

- Si lavi le mani con acqua e sapone.

Fase 4. Scelta e preparazione del sito di iniezione

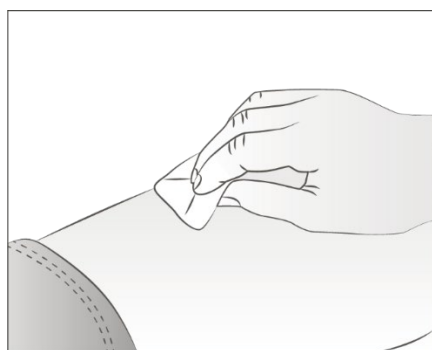
- I siti di iniezione raccomandati sono la parte anteriore e centrale delle cosce e la parte dell'addome (pancia) sotto l'ombelico, ad eccezione dell'area di cinque centimetri attorno all'ombelico. (**Vedere Figura D**)
- Se l'iniezione è eseguita dalla persona che le presta assistenza, può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia. (**Vedere Figura D**)

Figura D



- Ogni volta che si autosomministra un'iniezione deve essere utilizzata una sede diversa ad almeno tre centimetri di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.
- Non somministri l'iniezione in zone che potrebbero essere irritate da una cintura o una fascia. Non esegua l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.
- Disinfetti l'area scelta come sito di iniezione utilizzando il tampone imbevuto di alcool (**vedere Figura E**), per ridurre il rischio di infezione.

Figura E



- Lasci che la pelle si asciughi per circa 10 secondi.
- Si assicuri di non toccare quest'area prima di eseguire l'iniezione. Non soffi, né sventoli l'area

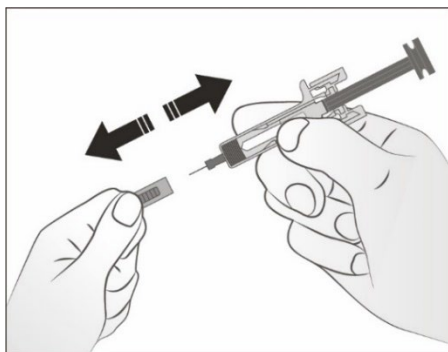
disinfettata.

Fase 5. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago

- Non tenga la siringa dallo stantuffo mentre rimuove il cappuccio dell'ago.
- Tenga saldamente la siringa con una mano all'altezza del dispositivo di sicurezza dell'ago e con l'altra mano tiri verso l'esterno il cappuccio protettivo dell'ago (vedere **Figura F**). Se non riesce a rimuovere il cappuccio dell'ago, chieda aiuto alla persona che le presta assistenza o si rivolga a un operatore sanitario

●

Figura F



- Non tocchi l'ago ed eviti che questo entri in contatto con qualsiasi superficie.
- È possibile che noti una goccia di liquido alla fine dell'ago. Si tratta di una condizione normale.
- Getti il cappuccio dell'ago in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali taglienti.

N.B.: Una volta rimosso il cappuccio dell'ago, la siringa deve essere usata immediatamente.

- Nel caso in cui non venga utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio, la siringa deve essere smaltita in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali taglienti e deve essere impiegata una nuova siringa. Se il cappuccio dell'ago viene rimosso per più di 5 minuti, può essere più difficile effettuare una iniezione poiché il medicinale può seccarsi e bloccare l'ago.
- Non reinserisca il cappuccio dell'ago dopo averlo rimosso.

Fase 6. Eseguire l'iniezione

- Tenga comodamente la siringa con una mano.
- Per essere sicuro di riuscire ad inserire correttamente l'ago sotto la pelle, con l'altra mano pizzichi una plica di cute rilassata in corrispondenza al sito di iniezione precedentemente disinfettato (vedere **Figura G**). Questa operazione è importante per garantire che l'iniezione avvenga sotto la pelle (nel tessuto adiposo) e non a una profondità maggiore (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe risultare fastidiosa.

Figura G

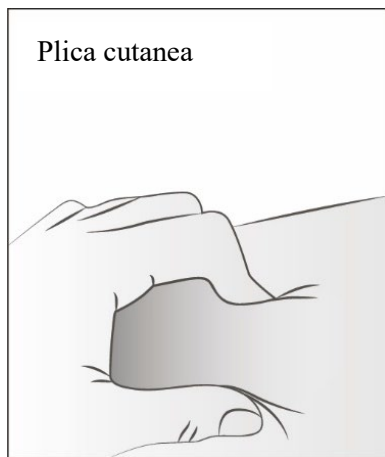
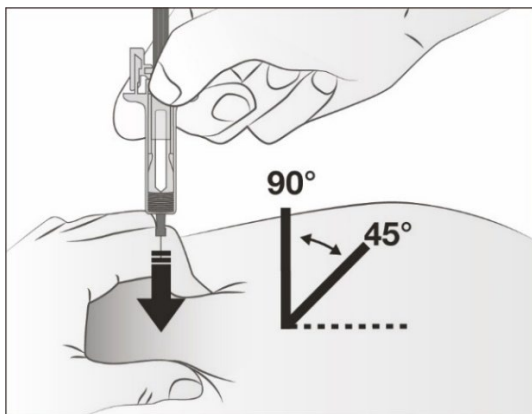


Figura H



- Inserisca l'ago in tutta la sua lunghezza nella plica cutanea con un angolo di inclinazione compreso tra 45° e 90°, effettuando un movimento rapido e deciso (**vedere Figura H**).
- Non tenga, né spinga lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago nella cute.

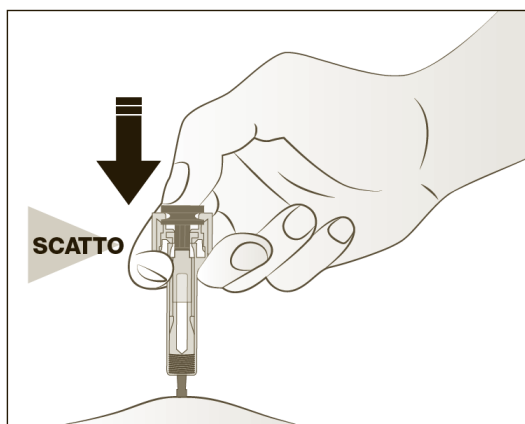
La scelta dell'angolo di inclinazione corretto è importante poiché assicura che il medicinale venga rilasciato sotto la pelle (nel tessuto adiposo); in caso contrario l'iniezione potrebbe risultare dolorosa e il medicinale non efficace.

- Mantenga la siringa in posizione e rilasci la plica cutanea.
- Si inietti lentamente l'intera quantità di medicinale, spingendo delicatamente lo stantuffo fino a

sentire uno “scatto” (**vedere Figura I**).

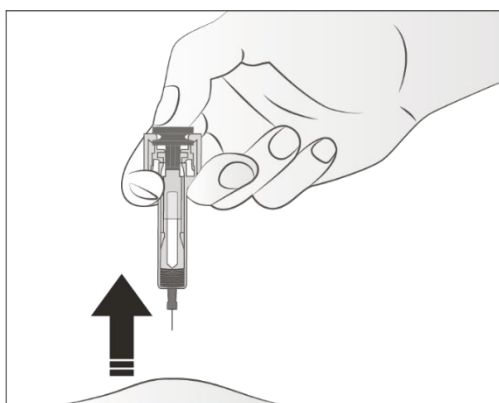
- Lo stantuffo deve essere premuto fino in fondo affinché venga somministrata l'intera dose di medicinale e le alette di attivazione siano completamente spinte di lato. Se lo stantuffo non viene premuto completamente il dispositivo di sicurezza dell'ago non si estenderà per coprire l'ago quando quest'ultimo viene estratto. Se l'ago non viene coperto, proceda con cautela e riponga la siringa in un contenitore resistente alla perforazione per evitare di ferirsi con l'ago.

Figura I



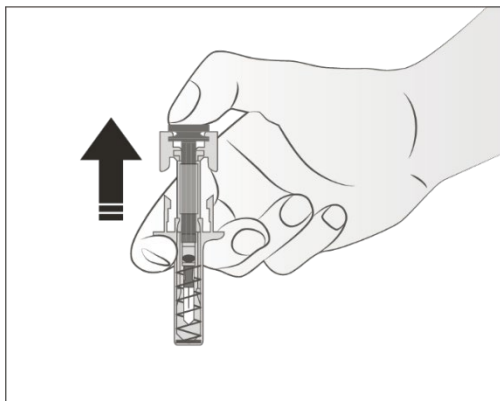
- Quando lo stantuffo si ferma, prima di estrarre l'ago dalla cute, continui ad esercitare pressione sullo stantuffo per assicurarsi che venga iniettata l'intera quantità di medicinale.
- Continui a tenere premuto lo stantuffo mentre estrae l'ago dalla cute, mantenendo lo stesso angolo di inclinazione scelto al momento del suo inserimento (**vedere Figura J**).
- Se dopo l'inserimento dell'ago, non è possibile premere verso il basso lo stantuffo, è necessario gettare la siringa preriempita in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita (partendo di nuovo dalla fase 2). Se si verificano ancora difficoltà, è necessario consultare l'operatore sanitario.

Figura J



- Una volta estratto completamente l'ago dalla cute, rilasci lo stantuffo, permettendo al dispositivo di sicurezza dell'ago di coprire e fungere da protezione per l'ago (**vedere Figura K**).

Figura K

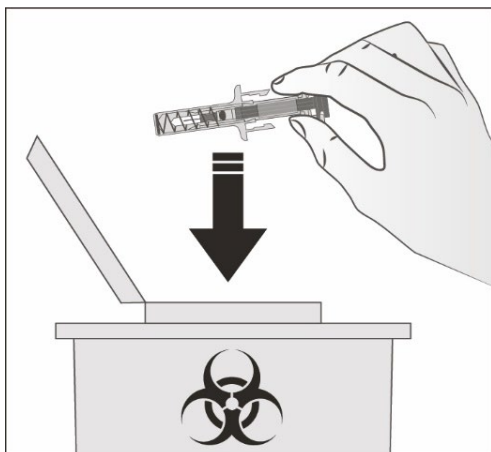


- Se nota la presenza di qualche goccia di sangue nel sito di iniezione, può premere un batuffolo di cotone o una garza sterile sul sito di iniezione per circa 10 secondi.
- Non strofini la cute interessata dal sito di iniezione.
- Annotare la data, l'ora e la parte specifica del corpo in cui è stata effettuata l'iniezione. Potrebbe essere utile anche annotare eventuali domande o dubbi relativi all'iniezione, in modo da poterli sottoporre al proprio medico curante.

Fase 7. Smaltimento della siringa.

- Non cerchi di reinserire il cappuccio dell'ago sulla siringa
- Getti le siringhe usate in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali taglienti. Chiedi all'operatore sanitario o al farmacista informazioni su dove reperire un contenitore per materiali taglienti o quali altri tipi di contenitori resistenti alla perforazione possono essere utilizzati per smaltire in modo sicuro le siringhe usate, se non ne possiede uno (**vedere Figura L**).

Figura L



Verifici con l'operatore sanitario le istruzioni relative al corretto smaltimento delle siringhe usate. Potrebbero esistere normative locali o nazionali in merito.

Non getti le siringhe usate o il contenitore resistente alla perforazione nei rifiuti domestici e non li ricicli.

- Smaltisca il contenitore pieno attenendosi alle istruzioni ricevute dall'operatore sanitario o dal farmacista.

- Tenga sempre il contenitore resistente alla perforazione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Indicazioni per il paziente sulle reazioni di ipersensibilità (note anche come anafilassi, se gravi)

Nel caso in cui, durante o a seguito di un'iniezione di Tuyory sviluppi in qualsiasi momento, mentre non si trova in ambulatorio, sintomi quali, ma non limitati a: eruzione cutanea, prurito, brividi, gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola, dolore al torace, respiro sibilante, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri o svenimento, deve immediatamente recarsi al pronto soccorso.

Indicazioni per il paziente sul riconoscimento e sul trattamento precoci per ridurre i rischi di un'infezione grave

Valutare attentamente i primi segni di infezione, quali:

- dolori diffusi in tutto il corpo, febbre, brividi
- tosse, senso di disagio/oppressione al torace, respiro corto
- rossore, calore, gonfiore insolito della cute o delle articolazioni
- dolore /dolorabilità addominale e/o cambiamenti della funzionalità intestinale

Se ritiene che stia sviluppando un'infezione si rivolga al medico e si sottoponga immediatamente a un controllo.

Se ha dubbi o domande riguardo alla siringa, contatti l'operatore sanitario o il farmacista per ricevere assistenza.

▼ 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.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tuyory 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita tocilizumab

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Oltre a questo foglio illustrativo, le sarà consegnata una Scheda per il Paziente, la quale contiene importanti informazioni di sicurezza che deve conoscere prima che le venga somministrato e durante il trattamento con Tuyory.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tuyory e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tuyory
3. Come usare Tuyory
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tuyory
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tuyory e a cosa serve

Tuyory contiene il principio attivo 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 blocco di tale proteina può ridurre l'infiammazione nell'organismo.

Tuyory 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.
- **adulti con artrite reumatoide (AR) grave, attiva e in progressione,** precedentemente non trattati con metotrexato.

Tuyory aiuta a ridurre i sintomi della AR, come il dolore e la tumefazione delle articolazioni, e può inoltre migliorare le capacità di effettuare le attività quotidiane. Tuyory ha dimostrato di rallentare il danno alla cartilagine e all'osso delle articolazioni causato dalla malattia e di migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Tuyory è solitamente usato in associazione con un altro medicinale per la AR chiamato metotrexato. Tuyory può comunque essere usato da solo se il medico decide che il trattamento con metotrexato è

inappropriato.

- **adulti con una malattia delle arterie chiamata arterite a cellule giganti (ACG)**, provocata dall'infiammazione delle arterie più grosse del corpo, specialmente quelle che portano il sangue alla testa e al collo. I sintomi includono mal di testa, affaticamento e dolore alla mandibola/mascella. Gli effetti possono includere ictus e cecità.

Tuyory può ridurre il dolore e il rigonfiamento di arterie e vene nella testa, nel collo e nelle braccia.

La ACG è spesso trattata con medicinali chiamati steroidi, che generalmente sono efficaci, ma possono provocare effetti indesiderati se usati a dosi elevate per periodi protratti. Inoltre, la riduzione della dose di steroidi può provocare una riacutizzazione della ACG. Aggiungere Tuyory al trattamento significa poter utilizzare gli steroidi per un periodo più breve, tenendo comunque sotto controllo la ACG.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 12 anni, con artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni, nonché febbre ed eruzione cutanea.

Tuyory è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGs. Può essere somministrato in associazione con metotrexato o da solo.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 12 anni, con artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni.

Tuyory è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGp. Può essere somministrato in associazione con metotrexato o da solo.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tuyory

Non usi Tuyory

- se lei o un paziente pediatrico di cui si prende cura è allergico a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se lei o un paziente pediatrico di cui si prende cura ha un'infezione grave attiva.

Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico. Non usi Tuyory.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Tuyory.

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri o una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra, della lingua, prurito alla pelle o al viso, orticaria o eruzione cutanea durante l'iniezione o subito dopo, **informi immediatamente il medico**.
- Se dopo la somministrazione di Tuyory manifesta qualsiasi sintomo indicativo di una reazione allergica, non assuma la dose successiva finché non avrà informato il medico. E questi non le avrà detto di prenderla.
- Se ha un'infezione di qualsiasi tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. Informi immediatamente il medico se si sente poco bene. Tuyory 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 Tuyory. a. 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 avuto **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili delle abitudini intestinali associate a febbre.
- Se ha una malattia del fegato, informi il medico. Prima di usare Tuyory, il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- **Se un paziente è stato vaccinato di recente** o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione, deve informare il medico. Tutti i pazienti devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con Tuyory. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati durante la terapia con Tuyory.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere Tuyory.
- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione sanguigna o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume Tuyory.
- 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 Tuyory, 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 Tuyory in penna preriempita non è raccomandato in bambini di età inferiore a 12 anni. Tuyory non deve essere somministrato a bambini affetti da AIGs che pesano meno di 10 kg.

Se un bambino presenta una storia di **sindrome da attivazione macrofagica** (attivazione e proliferazione incontrollata di specifiche cellule del sangue), informi il medico. Il medico dovrà decidere se il paziente possa essere comunque trattato con Tuyory.

Altri medicinali e Tuyory

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (o il tuo bambino, se è il paziente). Questo include i medicinali acquistati senza prescrizione medica.

Tuyory 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 es. 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 es. temazepam), usate per trattare l'ansia.

A causa della mancanza di esperienza clinica, Tuyory non è indicato per l'uso con altri medicinali biologici per il trattamento della AR, della AIGs, della AIGp o della ACG.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Tuyory non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se sta pianificando una gravidanza.

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 Tuyory, e informi il medico. Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione. Non è noto se Tuyory is passed passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi o usi macchinari.

Tuyory contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,27 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni 162 mg/0,9 mL penna preriempita che equivale a 0,3 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il bambino avete qualche allergia nota.

3. Come usare Tuyory

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il trattamento sarà prescritto e iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della AR, della AIGs, della AIGp o della ACG.

Dose raccomandata

La dose per gli adulti affetti da AR o ACG è di 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) somministrati una volta a settimana.

Adolescenti con AIGs (di età uguale o superiore a 12 anni)

La dose abituale di Tuyory dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) una volta ogni 2 settimane.
- Se il paziente pesa **30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) una volta a settimana.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare bambini di età inferiore a 12 anni.

Adolescenti con AIGp (di età uguale o superiore a 12 anni)

La dose abituale di Tuyory dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) una volta ogni 3 settimane.
- Se il paziente **pesa 30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) una volta ogni 2 settimane.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare bambini di età inferiore a 12 anni.

Tuyory è somministrato mediante iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*). All'inizio, Tuyory potrà esserle somministrato dal medico o dall'infermiere. Tuttavia, il medico potrebbe decidere che è in grado di iniettarsi Tuyory da solo. In questo caso, verrà istruito su come iniettarsi Tuyory. I genitori e coloro che si prendono cura dei pazienti verranno istruiti su come iniettare nei pazienti che non sono in grado di iniettarsi il medicinale da soli.

Non usi il medicinale se è torbido o contiene particelle, se presenta un colore diverso da incolore a giallastro o se una qualsiasi parte della penna preriempita appare danneggiata.

Dopo aver rimosso il tappo, l'iniezione deve essere eseguita **entro 3 minuti** (vedere la sezione 5 del foglietto illustrativo).

Parli con il medico se ha eventuali domande su come somministrare un'iniezione a se stesso o ad un bambino di cui si prende cura. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per la somministrazione".

Se usa più Tuyory di quanto deve

Dal momento che Tuyory le verrà somministrato mediante una penna preriempita, è improbabile che gliene venga dato troppo. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se un adulto con AR o ACG oppure un adolescente con AIGs salta o dimentica una dose

È molto importante che usi Tuyory esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della prossima dose.

- Se ha dimenticato la dose settimanale e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, si somministri la dose il successivo giorno programmato.
- • Se ha dimenticato la dose prevista ogni due settimane e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, si inietti la dose non appena se ne ricorda e si somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- • Se ha dimenticato la dose settimanale o quella ogni due settimane e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose dimenticata, oppure non è sicuro di quando iniettare Tuyory, si rivolga al medico o al farmacista.

Se un adolescente con AIGp salta o dimentica una dose

È molto importante usare Tuyory esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della prossima dose.

- Se è stata saltata una dose e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose saltata, inietti una dose non appena se ne ricorda e somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- Se è stata saltata una dose e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose saltata, oppure non è sicuro su quando iniettare Tuyory, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Tuyory

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi fino a 3 mesi o più dopo l'ultima assunzione di Tuyory.

Possibili effetti indesiderati gravi

Informi **immediatamente** il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Questi sono comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

Reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:

- difficoltà a respirare, oppressione al torace o stordimento
- eruzione cutanea, prurito, orticaria, tumefazione delle labbra, della lingua o del viso

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)

Elenco di altri possibili effetti indesiderati

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico **il prima possibile**.

Effetti indesiderati molto comuni:

Possono interessare 1 persona su 10 o più

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

Effetti indesiderati comuni:

Possono interessare 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
- ulcerazione della bocca, mal di stomaco
- ritenzione idrica (edema) nella parte inferiore delle gambe, aumento del peso
- tosse, respiro corto basso numero dei globuli bianchi come evidenziato dagli esami del sangue (neutropenia, leucopenia)
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)
- aumento della bilirubina come evidenziato dagli esami del sangue
- bassi livelli di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue).

Effetti indesiderati non comuni:

Possono interessare 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:

Questi 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)
- infiammazione del fegato (epatite), ittero

Effetti indesiderati molto rari:

Possono interessare fino a 1 persona su 10 000

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

- insufficienza epatica

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp sono generalmente simili a quelli registrati negli adulti. Alcuni effetti indesiderati vengono riscontrati più spesso nei bambini e negli adolescenti: infiammazione del naso e della gola, mal di testa, sensazione di malessere (nausea) e conte più basse dei globuli bianchi.

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. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tuyory

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita (dopo Scad/EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal giallastro, o se qualsiasi parte della siringa preriempita appare danneggiata.

La penna non deve essere agitata. Dopo aver rimosso il cappuccio, l'iniezione deve essere avviata entro 3 minuti per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la penna preriempita non viene utilizzata entro 3 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova penna preriempita.

Se dopo aver premuto il pulsante di attivazione l'indicatore viola non si muove, è necessario gettare la penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione. **Non** cercare di riutilizzare la penna preriempita. Non ripetere l'iniezione con un'altra penna preriempita. Contattare l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

Non gettare i medicinali nelle acque reflue o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come smaltire i medicinali che non usi più. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tuyory

- Il principio attivo è tocilizumab.
Ciascuna penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab in 0,9 mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monoidrato monoclorigrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433), acido fosforico concentrato (per aggiustamenti del pH) idrossido di sodio (per aggiustamenti del pH) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere la sezione 2 "Tuyory contiene polisorbato")

Descrizione dell'aspetto di Tuyory e contenuto della confezione

Tuyory a è una soluzione iniettabile. La soluzione è da trasparente a leggermente giallastra.

Tuyory è fornito in penna preriempita da 0,9 mL contenente 162 mg di tocilizumab soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene 4 penne preriempite con confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione:

Informazioni dettagliate su questo prodotto e gli ultimi materiali informativi approvati per i pazienti sono disponibili anche scansionando il codice QR riportato di seguito o sulla confezione esterna con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL:

www.tuyoryinfo.com

Codice QR da includere

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

Istruzioni necessarie per l'uso sicuro di Tuyory in penna preriempita.

Legga e segua le istruzioni per l'uso allegate alla sua penna preriempita con prima di iniziare a usarla e ogni volta che ottiene un rinnovo della prescrizione. Prima di usare la penna preriempita di Tuyory per la prima volta, un operatore sanitario le mostrerà come farlo in modo corretto.

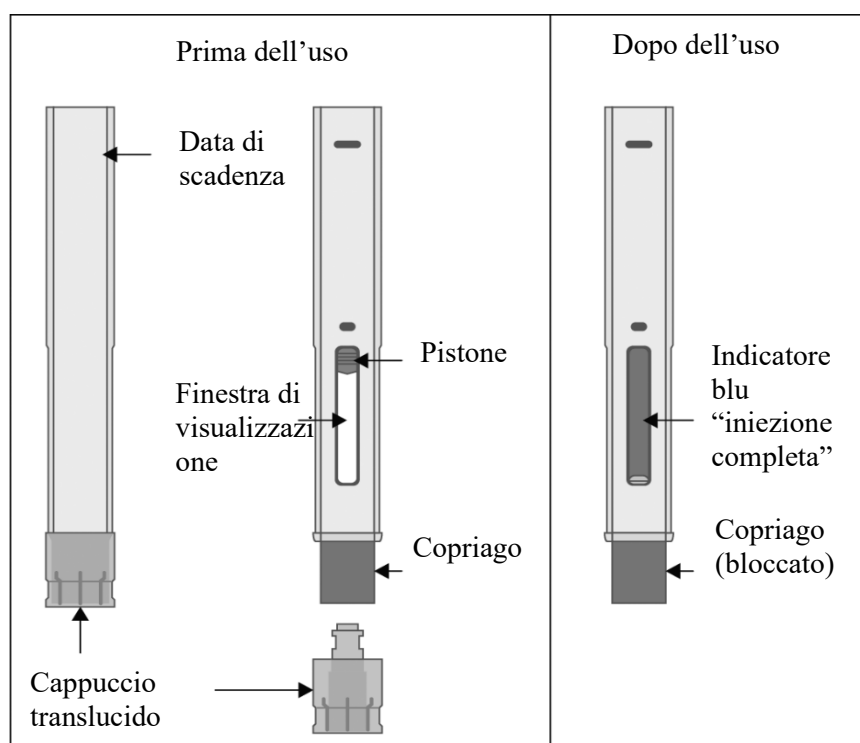
Importante: tenere le penne preriempite non utilizzate nella confezione originale e in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. **Non** congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere sempre le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle da luce e umidità.

- **Non togliere il cappuccio della penna preriempita fino a quando si è pronti per praticare l'iniezione di Tuyory.**
- **Non cercare mai di smontare la penna preriempita.**
- **Non riutilizzare mai la stessa penna preriempita.**
- **Non somministrare l'iniezione attraverso degli indumenti.**
- **Non lasciare la penna preriempita incustodita.**
- **Tenere fuori dalla portata dei bambini.**

Parti della penna preriempita di Tuyory (vedere FiguraA).

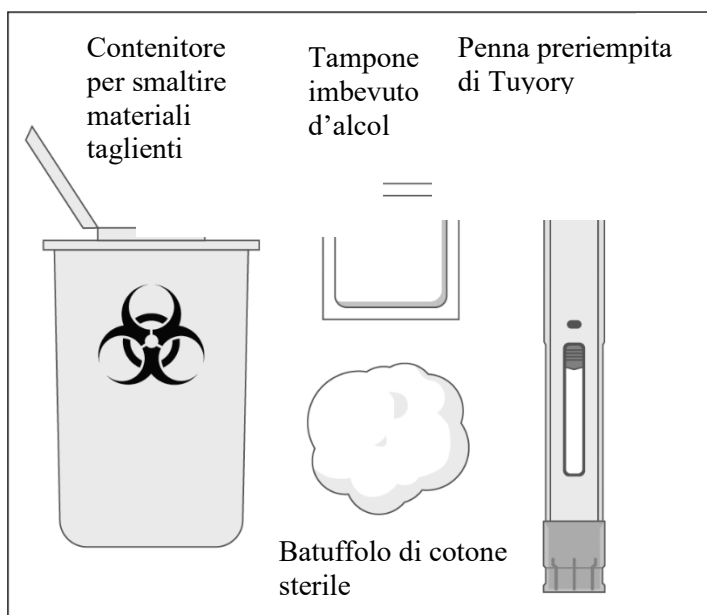
Figure A



Occorrente per somministrare l'iniezione con la penna preriempita di Tuyory (vedere Figura B)

- 1 penna preriempita di Tuyory
- 1 tampone imbevuto d'alcol
- 1 batuffolo di cotone o garza sterile
- 1 contenitore resistente alla perforazione o contenitore per materiali taglienti per lo smaltimento sicuro del cappuccio della penna preriempita e della penna preriempita usata (vedere Fase 4 "Smaltimento della penna preriempita")

Figura B

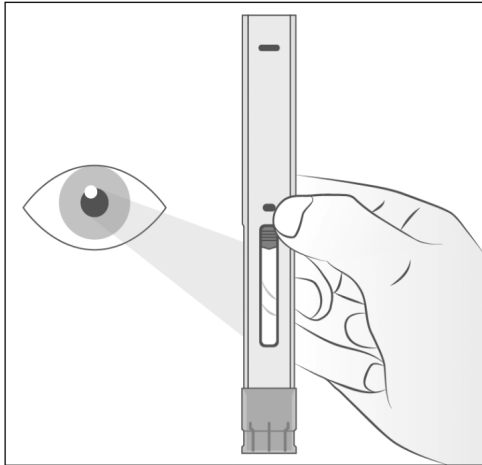


Fase 1. Preparazione dell'iniezione di Tuyo

Individui un posto confortevole con una superficie di lavoro pulita e piatta. Tolga la confezione contenente la penna preriempita dal frigorifero.

- Se apre la confezione per la prima volta, la controlli per verificare che sia correttamente sigillata. **Non usi** la penna preriempita se le sembra che la confezione sia già stata aperta.
- Verifichi che la confezione della penna preriempita non sia danneggiata. **Non usi** la penna preriempita con Tuyo se la confezione appare danneggiata.
- **Controlli la data di scadenza riportata sulla confezione della penna preriempita. Non usi** la penna preriempita se la data di scadenza è passata perché potrebbe non essere sicuro.
- Apra la confezione ed estraiga una penna preriempita monodose di Tuyo dalla confezione.
- Rimetta in frigorifero eventuali penne preriempite presenti nella confezione.
- **Controlli la data di scadenza riportata sulla confezione della penna preriempita di Tuyo (vedere Figura A). Non usi** la penna preriempita se la data di scadenza è passata perché potrebbe non essere sicuro. Se la data di scadenza è passata, getti la penna preriempita in un contenitore per materiali taglienti e ne prenda una nuova.
- **Controlli la penna preriempita per verificare che non sia danneggiata.** Non usi la penna preriempita se appare danneggiata o se l'ha fatta cadere accidentalmente.
- **Non utilizzare** la penna preriempita se il cappuccio è mancante o non è fissato saldamente.
- Posizioni la penna preriempita su una superficie piatta e pulita, e le lasci raggiungere la temperatura ambiente attendendo 45 minuti affinché si riscaldi. Se non si permette alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e potrebbe richiedere più tempo del dovuto.
- **Non** scaldi la penna preriempita in nessun altro modo, per esempio mettendola nel microonde o in acqua calda.
- **Non** lasci che la penna preriempita si scaldi alla luce solare diretta.
- **Non rimuova il cappuccio mentre la penna preriempita di Tuyo raggiunge la temperatura ambiente.**
- Tenga la penna preriempita di Tuyo con il cappuccio indirizzato verso il basso (**vedere Figura C**)

Figura C



- Osservi attraverso la finestra di visualizzazione. Controlli il liquido contenuto nella penna preriempita di Tuyory (**vedere Figura C**). Deve essere trasparente e da incolore a giallo chiaro. **Non** esegua l'iniezione di Tuyory se il liquido è torbido, ha cambiato colore o se contiene grumi o particelle poiché potrebbe non essere sicuro utilizzarlo. Getti la penna preriempita in un contenitore per materiali taglienti e ne prenda una nuova
- Si lavi bene le mani con acqua e sapone.

Fase 2. Scelta e preparazione del sito di iniezione

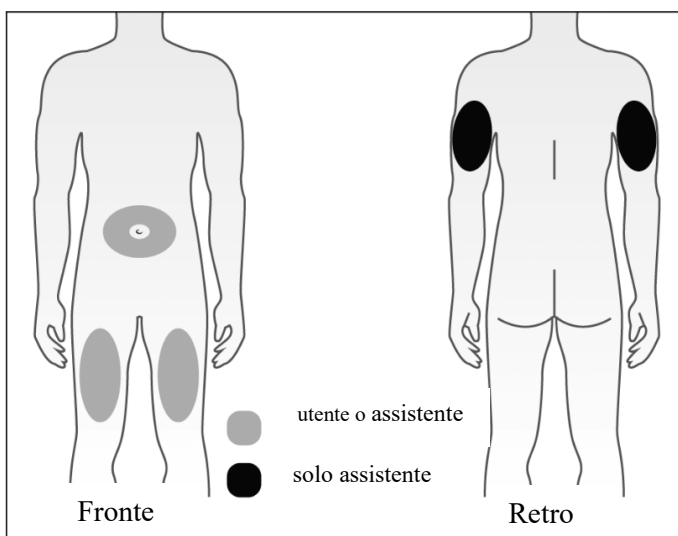
Scelga un sito per l'iniezione

- I siti di iniezione raccomandati sono la parte anteriore delle cosce o dell'addome, ad eccezione dell'area di cinque centimetri attorno all'ombelico (**vedere Figura D**).
- Se l'iniezione è eseguita dalla persona che le presta assistenza, può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia. Non cerchi di usare da solo la zona esterna della parte superiore delle braccia (**vedere Figura D**).

Alterni i siti di iniezione

- Ogni volta che si autosomministra un'iniezione deve utilizzare un sito di iniezione diverso, situato ad almeno 2,5 centimetri di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.
- Non esegua l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.

Figura D



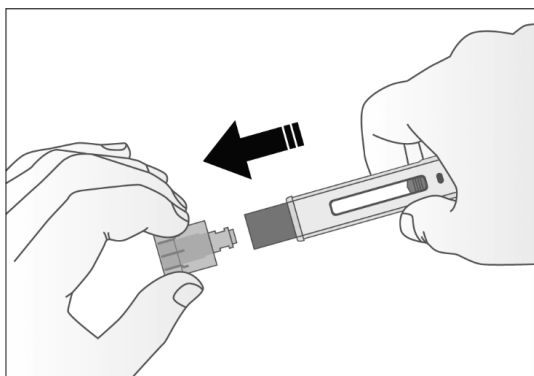
Preparazione del sito di iniezione

- Disinfetti l'area scelta come sito di iniezione utilizzando il tampone imbevuto di alcool con movimenti circolari e lo lasci asciugare per ridurre il rischio di infezione. Si assicuri di **non** toccare quest'area prima di eseguire l'iniezione.
- **Non** soffi, né sventoli l'area disinfettata

Fase 3. Iniezione di Tuyory

- Tenga saldamente con una mano la penna preriempita di Tuyory. Rimuova con forza il cappuccio con l'altra mano (**vedere figura E**).
- **Non** ruotare il cappuccio. Estrarre il cappuccio dalla penna preriempita tirandolo verso l'alto.
- Se non riesce a rimuovere il cappuccio, chiedi aiuto alla persona che le presta assistenza o si rivolga all'operatore sanitario.

Figura E



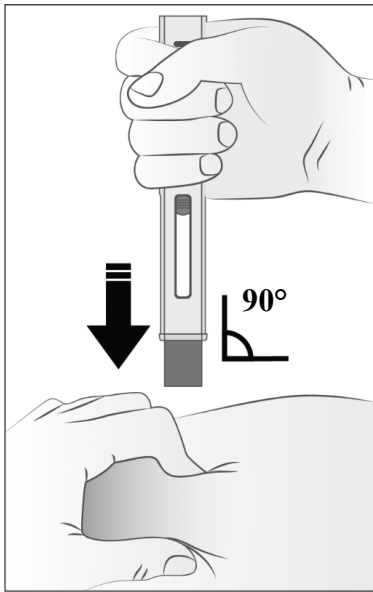
Importante: non tocchi il copriago collocato sulla punta della penna preriempita; quello è il punto da dove esce l'ago (vedi Figura A).

- Getti il cappuccio in un contenitore per materiali taglienti.
- Una volta rimosso il cappuccio, la penna preriempita è pronta per l'uso. Nel caso in cui non venga utilizzata entro 3 minuti dalla rimozione del cappuccio, la penna preriempita deve essere smaltita in un contenitore per materiali taglienti e deve essere impiegata una nuova penna preriempita.
- Non reinserisca il cappuccio dopo averlo rimosso.
- Tenga comodamente la penna preriempita in una mano dalla parte alta, in modo da poter vedere la finestra di visualizzazione della penna preriempita.
- Usi l'altra mano per pizzicare la zona di cute disinfettata, per predisporre un sito di iniezione stabile (**vedere Figura F**). Per essere attivata in modo corretto, la penna preriempita necessita di un sito d'iniezione stabile.

Figura F

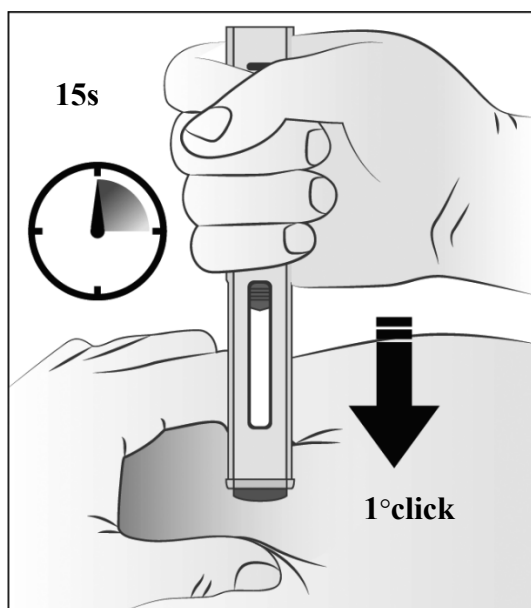


Figura G



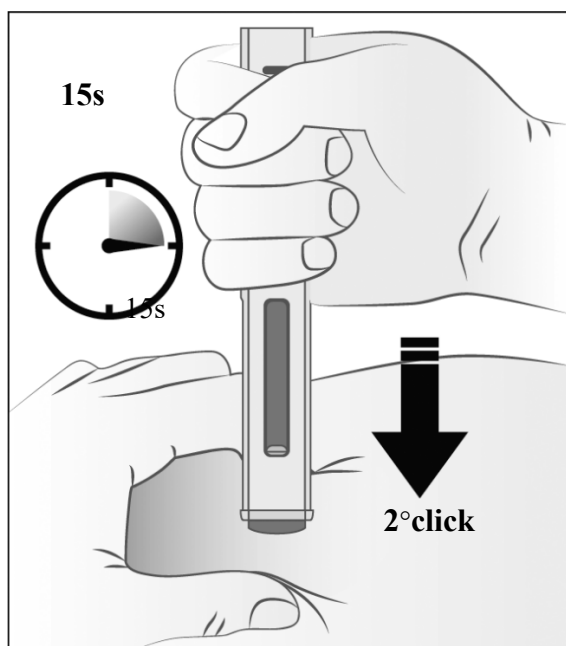
- Pizzicare la cute è importante per essere sicuri di riuscire a inserire correttamente l'ago sotto la pelle (nel tessuto adiposo), ma non più in profondità (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe risultare fastidiosa.
- Posizioni il copriago della penna preriempita nella plica cutanea con un angolo di inclinazione di 90° (**vedere Figura G**)
- La scelta dell'angolo di inclinazione corretto è importante poiché assicura che il medicinale venga rilasciato sotto la pelle (nel tessuto adiposo); in caso contrario l'iniezione potrebbe risultare dolorosa e il medicinale non efficace.
- Prema e tenga saldamente il copriago con un angolo di 90° contro la pelle pizzicata per avviare l'iniezione. Un primo "clic" la avviserà che l'iniezione è iniziata. (**vedere Figura H**)

Figura H



- Continui a tenere pizzicata la cute finché la penna preriempita rimane in posizione.
- **Non muova**, inclini, giri o ruoti la penna preriempita durante l'iniezione.
- **Non** modifichi l'angolo di iniezione una volta che l'ago è stato inserito nella pelle. Modificare l'angolo può causare la piegatura o la rottura dell'ago. Un ago piegato o rotto può rimanere infilato nel corpo o rimanere completamente sotto la pelle.
- Continui a tenere saldamente la penna preriempita contro la pelle fino a quando non si sente il secondo “clic” e l'indicatore blu smette di muoversi e riempie completamente la finestra di visualizzazione. **(vedere Figura I)**
- Controllare che la finestra di visualizzazione si sia riempita di indicatore blu prima di sollevare la penna dalla pelle.
- Rimuovere la penna preriempita dalla pelle con un angolo di 90°. Non inclinare la penna preriempita durante la rimozione. **(vedere Figura J)**
- L'iniezione potrebbe richiedere fino a **15 secondi**.

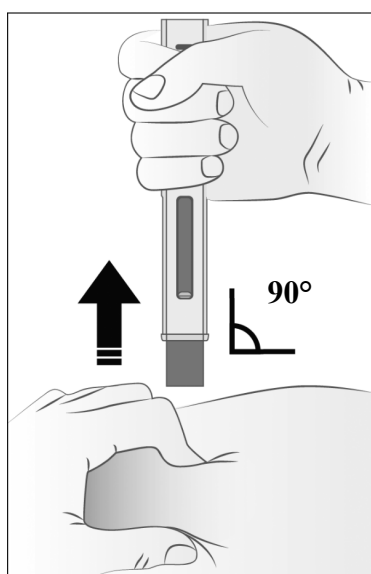
Figura I



L'iniezione è ora completata. L'ago rimane nascosto dal copriago che lo ricopre, garantendo protezione contro le ferite da puntura.

- Se la finestra di visualizzazione non è completamente ricoperta dall'indicatore blu:
 - È possibile che il copriago non si sia bloccato. **Non** tocchi il copriago della penna preriempita perché potrebbe pungersi con l'ago. Se l'ago non è coperto, riponga con attenzione la penna preriempita nel contenitore per materiali taglienti per evitare di ferirsi con l'ago.
 - Potrebbe non aver ricevuto la dose completa di Tuyory. Non cerchi di riutilizzare la penna preriempita. Non ripeta l'iniezione con un'altra penna preriempita. Contatti l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

Figura J



Dopo l'iniezione

- Se nota la presenza di qualche goccia di sangue nel sito di iniezione, può premere un batuffolo

di cotone o una garza sterile sul sito di iniezione.

- **Non strofini** il sito di iniezione
- Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto.

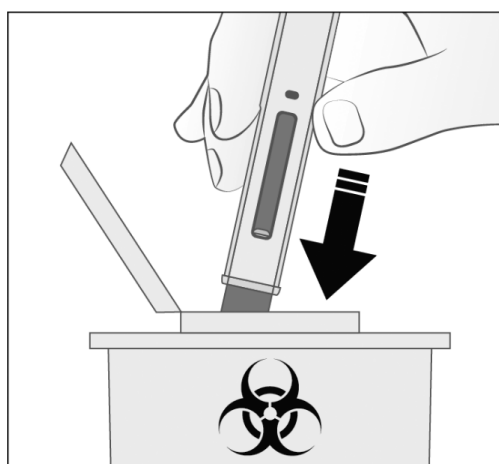
Fase 4. Smaltimento della penna preriempita

- La penna preriempita di Tuyory non deve essere riutilizzata.
- Riponga la penna preriempita nel contenitore per materiali taglienti (vedere “**Indicazioni per lo smaltimento delle penne preriempite**”)
- **Non cerchi di rimettere il cappuccio sulla penna preriempita.**
- **Se l’iniezione le viene somministrata da un’altra persona, questa persona deve fare attenzione durante la rimozione e lo smaltimento della penna preriempita al fine di evitare una lesione da puntura accidentale e la trasmissione di un’infezione.**

Indicazioni per lo smaltimento delle penne preriempite

- Metta la penna preriempita di Tuyory e il cappuccio in un contenitore per materiali taglienti subito dopo l’uso (see **Figure K**).
- **Non getti (smaltisca) la penna preriempita e il cappuccio nei rifiuti domestici e non li ricicli.**

Figura K



- Smaltisca il contenitore pieno attenendosi alle istruzioni ricevute dall’operatore sanitario o dal farmacista.
- Tenga sempre il contenitore resistente alla perforazione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Tenere la penna preriempita di Tuyory e il contenitore resistente alla perforazione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Registrazione dell’iniezione

- Una volta eseguita l’iniezione, annoti la data, l’ora e la parte del corpo specifica in cui ha praticato l’iniezione. Potrebbe essere utile anche annotare eventuali domande o dubbi sull’iniezione da portare all’attenzione dell’operatore sanitario

Se ha domande o dubbi sulla penna preriempita di Tuyory ne parli con l’operatore sanitario esperto di Tuyory.