

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Avtozma 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg tocilizumab\*.

Kull kunjett fih 80 mg ta' tocilizumab\* f'4 mL (20 mg/mL).

Kull kunjett fih 200 mg ta' tocilizumab\* f'10 mL (20 mg/mL).

Kull kunjett fih 400 mg ta' tocilizumab\* f'20 mL (20 mg/mL).

\*antikorp monoklonali IgG1 umanizzat kontra r-riċettur ta' interleukin-6 (IL-6) uman magħmul f'ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

### Eċċipjenti b'effetti magħrufa:

#### *Polysorbate*

Kull kunjett ta' 80 mg fih 2.0 mg ta' polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 200 mg fih 5.0 mg ta' polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 400 mg fih 10.0 mg ta' polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangì, bla kulur sa safra ċara.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*)

Avtozma, f'taħlita ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għal:

- trattament ta' artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva f'adulti li ma kinux ittrattati qabel b'MTX.
- trattament ta' RA attiva, moderata sa qawwija f'pazjenti adulti li jew ma rrispondewx tajjeb, jew inkella kienu intolleranti, għal terapija preċedenti b'wiehed jew aktar mill-mediċini kontra r-rewmatizmu li jimmodifikaw il-marda (DMARDs) jew antagonisti tal-fattur nekrotiku tat-tumur (TNF).

F'dawn il-pazjenti, f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija.

Avtozma ntweri li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejjla permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata flimkien ma' methotrexate.

Marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19 - *coronavirus disease 2019*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament tal-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) f'adulti li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jehtiegu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

#### Artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament ta' artrite idjopatika sistemika attiva fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*) f'pazjenti b'età minn sentejn 'l fuq, li jkunu rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'NSAIDs u kortikosteroidi sistemici. Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament b'MTX mhuwiex xieraq) jew flimkien ma' MTX.

#### Artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)

Avtozma flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fil-minorenni (pJIA; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-reumatizmu) f'pazjenti b'età minn sentejn 'l fuq, li rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'MTX. F'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija.

#### Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - *cytokine release syndrome*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - *cytokine release syndrome*) sever jew ta' periklu għall-ħajja indott minn ċellula T b'riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - *chimeric antigen receptor*) f'pazjenti adulti jew pedjatriċi ta' sentejn u aktar.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' RA, COVID-19, sJIA, pJIA jew CRS.

Għall-boroż tal-infużjoni magħmula minn polyvinyl chloride (PVC), għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni li huma ħielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (ħielsa minn DEHP).

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Avtozma għandhom jingħataw il-Biljett ta' Twissija għall-Pazjenti.

#### Pożoloġija

##### Pazjenti b'RA

Il-pożoloġija rrakkomandata hija ta' 8 mg/kg piż tal-ġisem, li tingħata darba kull erba' ġimgħat.

Għall-individwi li għandhom piż tal-ġisem ta' aktar minn 100 kg, mhux irrakkomandati doži ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni (ara sezzjoni 5.2).

Doži 'l fuq minn 1.2 g ma ġewx iwwalutati fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.1).

#### Aġġustament fid-doża minhabba anormalitajiet tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

- Anormalitajiet tal-eżima tal-fwied

| Valur tal-Laboratorju                       | Azzjoni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x l-Ogħla Limitu tan-Normali (ULN) | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas id-doża ta' Avtozma għal 4 mg/kg jew waqqaf Avtozma sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jerġgħu lura għan-normal.<br><br>Ibda mill-ġdid b'4 mg/kg jew 8 mg/kg, kif klinikament xieraq. |

|                                                                           |                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 3 sa 5 x ULN<br>(ikkonfermat minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4). | Waqqaf l-għoti ta' Avtozma sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 x ULN.<br><br>Għal židiet persistenti ta' > 3 x ULN, waqqaf Avtozma. |
| > 5 x ULN                                                                 | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                            |

- Għadd assolut ta' newtrofili baxx (ANC)

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'għadd assolut ta' newtrofili (ANC) inqas minn  $2 \times 10^9/L$ .

| Valur tal-Laboratorju<br>(ċelluli $\times 10^9/L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                             | Żomm id-doża.                                                                                                                                                      |
| ANC 0.5 sa 1                                        | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-ANC jiżdied għal > $1 \times 10^9/L$ erġa' ibda Avtozma b'4 mg/kg u žid sa 8 mg/kg kif klinikament xieraq. |
| ANC < 0.5                                           | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                    |

- Għadd ta' plejtlits baxx

| Valur tal-Laboratorju<br>(ċelluli $\times 10^3/\mu L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                               | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-għadd tal-plejtlits jilhaq > $100 \times 10^3/\mu L$ erġa' ibda Avtozma b'4 mg/kg u žid sa 8 mg/kg kif klinikament xieraq. |
| < 50                                                    | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                    |

#### Pazjenti bil-COVID-19

Il-pożoloġija rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 hija ta' infużjoni waħda fil-vini ta' 8 mg/kg fuq medda ta' 60 minuta f'pazjenti li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jehtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika, ara sezzjoni 5.1. Jekk is-sinjali jew is-sintomi klinici jmorru għall-agħar jew jekk ma jitjibux wara l-ewwel doża, tista' tinghata infużjoni addizzjonali waħda ta' Avtozma 8 mg/kg. L-intervall bejn iż-żewġ infużjonijiet għandu jkun ta' mill-inqas 8 sigħat.

Għall-individwi li l-piż tal-ġisem tagħhom huwa ta' aktar minn 100 kg, mhumiex rakkomandati doži li jaqsbu t-800 mg f'kull infużjoni (ara sezzjoni 5.2).

L-għoti ta' Avtozma mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bil-COVID-19 li għandhom xi waħda mill-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin:

| <u>Tip ta' test tal-laboratorju</u> | <u>Valur tal-laboratorju</u> | <u>Azzjoni</u>                          |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| Enzima tal-fwied                    | $\geq 10 \times ULN$         | L-għoti ta' Avtozma mhuwiex rakkomandat |
| Għadd assolut ta' newtrofili        | $< 1 \times 10^9/L$          |                                         |
| Għadd ta' plejtlits                 | $< 50 \times 10^3/\mu L$     |                                         |

#### Sindrome ta' Rilaxx ta' Ċitokina (CRS) (pazjenti adulti u pedjatriċi)

Il-pożoloġija rakkomandata għat-trattament ta' CRS mogħti bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa hija ta' 8 mg/kg f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew ta' 12-il mg/kg f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg. Avtozma jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' kortikosteroidi.

Jekk wara l-ewwel doża ma jseħh l-ebda titjib kliniku fis-sinjali u s-sintomi ta' CRS, jista' jingħata Avtozma sa 3 doži addizzjonali. L-intervall bejn doži konsekuttivi għandu jkun ta' mill-inqas 8 sigħat. Doži li jaqbżu t-800 mg għal kull infużjoni mhumiex rakkomandati f'pazjenti b'CRS.

Pazjenti b'CRS sever jew ta' periklu għall-ħajja jkollhom b'mod frekwenti ċitopeniji jew livelli għolja ta' ALT jew AST minħabba t-tumuri malinni sottostanti, li jippreċedu l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti jew is-CRS.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti pedjatriċi:*

#### *Pazjenti b'sJIA*

Il-pożoloġija rakkomandata f'pazjenti minn sentejn 'il fuq hija ta' 8 mg/kg darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew 12-il mg/kg darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg. Qabel kull għoti d-doża għandha tiġi kkalkulata bbażat fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Bidla fid-doża għandha tkun ibbażata biss fuq bidla konsistenti fil-piż tal-ġisem tal-pazjent matul iż-żmien.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avtozma fil-vini fit-tfal ta' età inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Interruzzjonijiet fid-doża ta' tocilizumab minħabba l-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin huma rakkomandati f'pazjenti b'sJIA fit-tabelli hawn isfel. Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' medikazzjonijiet oħra li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi modifikata jew id-dożaġġ imwaqqaf u d-dożaġġ ta' tocilizumab interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun ġiet evalwata. Peress li hemm ħafna kundizzjonijiet ko-morbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minħabba anormalitajiet tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

| Valur tal-Laboratorju | Azzjoni                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x ULN        | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, waqqaf Avtozma sakemm ALT/AST jergħu lura għan-normal.         |
| > 3 x ULN sa 5x ULN   | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt<br><br>Waqqaf id-dożaġġ ta' Avtozma sakemm < 3x ULN u segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal >1 sa 3x ULN. |
| > 5x ULN              | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA minħabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.        |

- Għadd baxx ta' newtrofili assoluti (ANC)

| Valur tal-Laboratorju<br>( $\text{celluli} \times 10^9/\text{L}$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                                            | Żomm id-doża.                                                                                                                                                              |
| ANC 0.5 sa 1                                                       | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta ANC jiżdied għal $> 1 \times 10^9/\text{L}$ erga' ibda Avtozma.                                                      |
| ANC < 0.5                                                          | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali. |

- Għadd baxx ta' plejtlits

| Valur tal-Laboratorju<br>( $\text{celluli} \times 10^3/\mu\text{L}$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                                             | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-għadd ta' plejtlits jilhaq $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ kompli Avtozma. |
| < 50                                                                  | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.                                    |

M'hemmx biżżejjed *data* klinika biex jiġi evalwat l-impatt ta' tnaqqis fid-doża ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA li kellhom anormalitajiet tal-laboratorju.

*Data* disponibbli tissuggerixxi li titjib kliniku huwa osservat fi żmien 6 ġimgħat mill-bidu tat-trattament b'tocilizumab. Kontinwazzjoni tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent li ma jkollux titjib f'dan il-perijodu ta' żmien.

#### Pazjenti b'pJIA

Il-pożoloġija rrakkomandata f'pazjenti minn sentejn 'il fuq hija ta' 8 mg/kg darba kull 4 ġimgħat f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew 10 mg/kg darba kull 4 ġimgħat f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg. Qabel kull għoti d-doża għandha tiġi kkalkulata bbażat fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Bidla fid-doża għandha tkun ibbażata biss fuq bidla konsistenti fil-piż tal-ġisem tal-pazjent matul iż-żmien.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Avtozma fil-vini fit-tfal ta' età inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Interruzzjonijiet fid-doża ta' tocilizumab minhabba l-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin huma rrakkomandati f'pazjenti b'pJIA fit-tabelli hawn isfel. Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' medikazzjonijiet oħra li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi modifikata jew id-dożaġġ imwaqqaf u d-dożaġġ ta' tocilizumab interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun giet evalwata. Peress li hemm ħafna kondizzjonijiet ko-morbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'pJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

| Valur tal-Laboratorju | Azzjoni                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x ULN        | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, waqqaf Avtozma sakemm ALT/AST jerggħu lura għan-normal.         |
| > 3 x ULN sa 5x ULN   | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Waqqaf id-dożaġġ ta' Avtozma sakemm < 3x ULN u segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal >1 sa 3x ULN. |
| > 5x ULN              | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.         |

- Għadd assolut ta' newtrofili baxx (ANC)

| Valur tal-Laboratorju (ċelluli x $10^9/L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                     | Żomm id-doża.                                                                                                                                                              |
| ANC 0.5 sa 1                                | Waqqaf l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-ANC jiżdied għal > 1 x $10^9/L$ erga' ibda Avtozma.                                                                              |
| ANC < 0.5                                   | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali. |

- Għadd ta' plejtlits baxx

| Valur tal-Laboratorju (ċelluli x $10^3/\mu L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                       | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Waqqaf l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-għadd ta' plejtlits jilhaq > 100 x $10^3/\mu L$ erga' ibda Avtozma. |
| < 50                                            | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.               |

Tnaqqis fid-doża ta' tocilizumab minhabba anormalitajiet tal-laboratorju ma ġiex studjat f'pazjenti

b'pJIA.

Data disponibbli tissuġġerixxi li titjib kliniku huwa osservat fi żmien 12-il ġimgħa mill-bidu tat-trattament b'tocilizumab. Kontinwazzjoni tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent li ma jkollux titjib f'dan il-perijodu ta' żmien.

#### *Anzjani*

Mhux neċessarju li jsir aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani b'età ta' >65 sena.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux neċessarju li jsir aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif. Avtozma ma kienx studjat f'pazjenti b'indebolimenti tal-kliwi moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2). F'dawn il-pazjenti l-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi sorveljata mill-viċin.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Avtozma ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet tad-doża.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Wara li jiġi dilwit, Avtozma għall-pazjenti b'RA, sJIA, pJIA, CRS, u COVID-19 għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa.

Pazjenti b'RA, sJIA, pJIA, CRS u COVID-19 ta'  $\geq 30$  kg

Avtozma għandu jiġi dilwit għall-volum finali ta' 100 mL b'soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) jew 4.5 mg/mL (0.45%) bl-użu ta' teknika asettika.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS < 30 kg

Avtozma għandu jiġi dilwit għall-volum finali ta' 50 mL b'soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) bl-użu ta' teknika asettika.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Jekk isehħu sinjali u sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, naqqas ir-rata jew waqqaf l-infużjoni u aġiti medikazzjoni xierqa/kura ta' appoġġ immedjatament, ara sezzjoni 4.4.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi severi minbarra l-COVID-19 (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### *Traċċabilità*

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Pazjenti b'RA, pJIA u sJIA

#### *Infezzjonijiet*

Kienet rappurtata infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8, effetti mhux mixtieqa). Trattament b'Avtozma m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk



pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, l-ghoti ta' tocilizumab irid jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' Avtozma f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jergu jitfaċċaw jew kroniċi jew jekk għandhom xi kundizzjonijiet (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun) li jistgħu jippreddisponu lill-pazjenti għal infezzjonijiet.

Huwa rrakkomandat li f'pazjenti li jirċievu trattament bijoloġiku jkun hemm vigilanza sabiex infezzjonijiet serji jinstabu malajr kemm jista' jkun għax b'hekk is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni akuta jkunu jistgħu jitnaqqsu, b'rabta mas-soppressjoni tar-reazzjoni fil-fażi akuta. Meta pazjent jiġi vvalutat għall-infezzjoni potenzjali, għandhom jiġu kkunsidrati l-effetti ta' tocilizumab fuq il-proteina Ċ-reattiva (CRP), newtrofili u sinjali u sintomi ta' infezzjoni. Il-pazjenti (li jinkludu tfal iżgħar b'sJIA jew pJIA li jistgħu jkunu inqas kapaċi jikkomunikaw is-sintomi tagħhom) u ġenituri/persuni li jieħdu hsieb pazjenti b'sJIA għandhom jiġu mwissija sabiex jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament meta jidhru xi sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni, sabiex tiġi assigurata valutazzjoni rapida u trattament xieraq.

### *Tuberkulosi*

Kif irrakkomandat għall-kuri bijoloġici oħra, pazjenti b'RA, sJIA u pJIA għandhom jiġu ttestjati għal tuberkulosi (TB) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'Avtozma. Pazjenti b'TB li mhux attiva għandhom jiġu trattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda Avtozma. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' tuberculin tal-ġilda u testijiet tad-demem ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda hafna jew immunokompromessi.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk isseħħu sinjali/sintomi (eż., soġġla persistenti, irquqja żejda/telf ta' piż, deni ta' grad baxx) li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulosi waqt jew wara terapija b'Avtozma.

### *Riattivazzjoni virali*

Riattivazzjoni virali (eż. virus tal-epatite B) kienet irrappurtata b'terapiji bijoloġiċi għall-RA. Fi studji kliniċi b'tocilizumab, kienu esklużi pazjenti li rriżultaw pożittivi għall-epatite.

### *Kumplikazzjonijiet ta' divertikulite*

Ġrajjet ta' perforazzjonijiet divertikulari bħala kumplikazzjonijiet ta' divertikulite ġew irrappurtati b'mod mhux komuni b'tocilizumab f'pazjenti b'RA (ara sezzjoni 4.8). Avtozma għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja preċedenti ta' ulċerazzjoni intestinali jew divertikulite. Pazjenti li jipprezentaw sintomi li juru potenzjalità ta' kumplikazzjoni ta' divertikulite, bħal uġiġħ addominali, emorraġija u/jew bidla mhux spjegata fl-abitudni tal-ippurgar bid-deni għandhom jiġu vvalutati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

### *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati b'rabta ma' infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt infużjonijiet ta' qabel, anki jekk ikunu rċewew medikazzjoni minn qabel bi steroidi u antistamini. It-trattament adatt għandu jkun disponibbli għall-użu fil-pront f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi waqt trattament b'Avtozma. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva / relatata mal-infużjoni, l-ghoti ta' Avtozma għandu jitwaqqaf minnufih u Avtozma għandu jitwaqqaf għal kollox.

### *Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied*

Trattament b'tocilizumab, speċjalment meta jingħata flimkien ma' MTX, jista' jkun assoċjat ma' żidiet fit-transaminases tal-fwied, għalhekk, għandha tintuża kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament ta' pazjenti b'mard attiv tal-fwied jew b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### *Tossiċità fil-fwied*

Ġew irrappurtati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti hfief u moderati fil-livelli ta'

transaminases tal-fwied ikkawżati mit-trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Żjieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet ġiet osservata meta mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) intużaw flimkien ma' tocilizumab. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet ohra tal-funzjoni tal- fwied inkluż il-bilirubina.

Ħsara serja fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, inklużi insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite u suffejra, ġew osservati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Ħsara serja fil-fwied seħhet minn ġimagħtejn sa aktar minn 5 snin wara l-bidu ta' tocilizumab. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu għajjnuna medika minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

Għandu jkun hemm kawtela meta jiġi kkunsidrat li jinbeda t-trattament b'Avtozma f'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta'  $> 1.5 \times \text{ULN}$ . F'pazjenti b'RA, pJIA u sJIA b'linja bażi ta' ALT jew AST ta'  $> 5 \times \text{ULN}$ , it-trattament mhuwiex rakkomandat.

F'pazjenti b'RA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu sorveljati kull 4 sa 8 ġimghat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'sorveljanza kull 12-il ġimgha minn hemm 'l quddiem. Għall-modifikazzjonijiet irrakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' Avtozma, ibbażati fuq il-livelli ta' tansaminases ara sezzjoni 4.2. Għal żidiet ta' ALT jew AST ta'  $> 3-5 \times \text{ULN}$ , ikkonfermati minn ittestjar ripetut, it-trattament b'Avtozma għandu jitwaqqaf.

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi*

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits seħh wara trattament b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm żjieda fir-riskju ta' newtopenija f'pazjenti li kienu ttrattati minn qabel b'antagonist ta' TNF.

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'għadd assolut ta' newtrofili (ANC) inqas minn  $2 \times 10^9/\text{L}$ . Għandu jkun hemm kawtela meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taħt  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). F'pazjenti b'RA, sJIA u pJIA li jiżviluppaw ANC ta'  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  jew għadd ta' plejtlits ta'  $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ , it-tkomplija tat-trattament mhuwiex rakkomandat.

Newtopenija severa tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' infezzjonijiet serji, għalkemm sal-lum ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni ċara bejn tnaqqis fin-newtrofili u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji fil-provi kliniċi b'tocilizumab.

F'pazjenti b'RA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu ċekkati minn 4 sa 8 ġimghat wara li jinbeda t-trattament u minn hemm 'l quddiem skond il-prattika klinika standard. Għall-modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża bbażati fuq ANC u l-għadd tal-plejtlits, ara sezzjoni 4.2.

F'pazjenti b'sJIA u pJIA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu ssorveljati meta tkun se tingħata t-tieni infużjoni u minn hemm 'l quddiem skont Prattika klinika tajba, ara sezzjoni 4.2.

#### *Parametri ta' lipidi*

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab ġew osservati żidiet fil-parametri tal-lipidi inkluż kolesterol totali, lipoproteina ta' densità baxxa (LDL), lipoproteina ta' densità għolja (HDL) u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti, ma kien hemm l-ebda żjieda fl-indiċi aterogeniċi, u żidiet fil-kolesterol totali irrispondew għat-trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

F'pazjenti b'sJIA, pJIA u RA, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu vvalutati minn 4 sa 8 ġimghat wara li tinbeda t-terapija b'tocilizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġati skond il-linji gwida kliniċi lokali għall-immaniġġar tal-iperlipidimja.

#### *Disturbi newroloġiċi*

It-tobba għandhom joqgħodu attenti għal sintomi li potenzjalment juru bidu gdid ta' mard li jikkawża t-telf ta' majelin ċentrali. Fil-preżent il-potenzjal ta' tocilizumab li jikkawża telf ta' majelin ċentrali mhux magħruf.

### *Tumuri malinni*

Ir-riskju ta' tumuri malinni jiżdied f'pazjenti b'RA. Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jiżidu r-riskju ta' tumuri malinni.

### *Tilqim*

Vaċċini ħajjin u dawk bil-virus attenwat m'għandhomx jingħataw flimkien ma' tocilizumab peress li s-sigurtà klinika ma gietx stabbilita. Fi studju randomised open-label, pazjenti adulti b'RA ttrattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaċi jibnu rispons effettiv kemm għall-vaċċin ta' 23-valent pneumococcal polysaccharide kif ukoll għal dak tat-tossina tat-tetnu u dan kien komparabbli mar-rispons osservat f'pazjenti fuq MTX biss. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha, speċjalment pazjenti b'sJIA u pJIA, ikun ingħatalhom it-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel tinbeda terapija b'Avtozma. L-intervall bejn tilqim ħaj u l-bidu ta' terapija b'Avtozma għandu jkun skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim rigward sustanzi immunosoppressivi.

### *Riskju kardjovaskulari*

Pazjenti b'RA għandhom riskju ogħla ta' mard kardjovaskulari u l-fatturi ta' riskju (eż. pressjoni għolja, iperlipidimja) għandhom ikunu mmanigġati bħala parti mit-trattament regolari.

### *Taħlita ma' antagonisti ta' TNF*

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Avtozma ma' anagonisti ta' TNF jew kuri bijoloġiċi oħra għal pazjenti b'RA, sJIA jew pJIA. Avtozma mhux irrakkomandat għall-użu ma' sustanzi bijoloġiċi oħra.

### *Pazjenti bil-COVID-19*

- L-effikaċja ta' Avtozma ma gietx determinata fit-trattament ta' pazjenti bil-COVID-19 li m'għandhomx livelli għolja ta' CRP, ara sezzjoni 5.1.
- Avtozma m'għandux jingħata lill-pazjenti bil-COVID-19 li ma jkunux qed jirċievu kortikosteroidi sistemici peress li ma tistax tiġi eskluża żieda fil-mortalità f'dan is-sottogrupp, ara sezzjoni 5.1.

### *Infezzjonijiet*

Fil-pazjenti bil-COVID-19, Avtozma m'għandux jingħata jekk huma jkollhom kwalunkwe infezzjoni attiva severa oħra fl-istess hin. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' Avtozma f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jergħu jiffaċċaw jew kroniċi jew jekk ikollhom xi kondizzjonijiet sottostanti (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun) li jistgħu jippreddisponu lill-pazjenti għal infezzjonijiet.

### *Tossiċità fil-fwied*

Il-pazjenti li jiddaħħlu l-isptar minhabba l-COVID-19 jista' jkollhom livelli għolja ta' ALT jew AST. L-insuffiċjenza ta' diversi organi flimkien ma' involviment tal-fwied hija rikonoxxuta bħala komplikazzjoni ta' COVID-19 severa. Id-deċiżjoni biex jingħata tocilizumab għandha tibbilanċja l-benefiċċju potenzjali tat-trattament għall-COVID-19 kontra r-riskji potenzjali ta' trattament akut b'tocilizumab. Fil-pazjenti bil-COVID-19 li għandhom livelli għolja ta' ALT jew AST ta' 'l fuq minn 10 x ULN, l-għoti tat-trattament b'Avtozma mhuwiex rakkomandat. Fil-pazjenti bil-COVID-19, l-ALT/AST għandhom jiġu ssorveljati skont il-prattiki kliniċi standard attwali.

### *Anormalitajiet ematoloġiċi*

Fil-pazjenti bil-COVID-19 li jiżviluppaw ANC ta'  $< 1 \times 10^9/L$  jew għadd ta' plejtlits ta'  $< 50 \times 10^3/\mu L$ , l-għoti tat-trattament mhuwiex rakkomandat. L-għadd ta' newtrofili u ta' plejtlits għandu jiġi ssorveljat skont il-prattiki kliniċi standard attwali, ara sezzjoni 4.2.

### Popolazzjoni pedjatrika

#### *Pazjenti b'sJIA*

Sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagi (MAS) huwa disturb serju ta' periklu għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'sJIA. Fil-provi kliniċi, tocilizumab ma ġiex studjat f'pazjenti waqt episodju ta'

MAS attiva.

#### Eċċipjenti b'effett magħruf

##### Polysorbate

Kull kunjett ta' 80 mg fih 2.0 mg ta' polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 200 mg fih 5.0 mg ta' polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 400 mg fih 10.0 mg ta' polysorbate 80.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Il-pazjenti li għandhom allergija għal polysorbate m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

L-ghoti ta' doża waħda ta' 10 mg/kg tocilizumab flimkien ma' 10-25 mg MTX darba fil-ġimgħa ma kellu l-ebda effett ta' sinifikanza klinika fuq l-espożizzjoni għal MTX.

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett ta' MTX, mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab.

L-espressjoni tal-enzimi CYP450 tal-fwied hija soppressa minn ċitokini, bħal IL-6, li jstimulaw infjammazzjoni kronika. Għaldaqstant, l-espressjoni ta' CYP450 tista' titreġġa' lura meta tinbeda terapija qawwija b'inibitur ta' ċitokin bħal tocilizumab.

Studji *in vitro* b'epatoċiti umani kkulturati wrew li IL-6 ikkawża tnaqqis fl-espressjoni tal-enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4. Tocilizumab jinnormalizza l-espressjoni ta' dawn l-enzimi.

Fi studju f'pazjenti b'RA, l-livelli ta' simvastatin (CYP3A4) naqsu b'57% ġimgħa wara doża waħda ta' tocilizumab, għal-livell simili għal, jew kemmxejn oġġla minn daww osservati f'individwi b'saħħithom.

Meta tinbeda jew titwaqqaf terapija b'tocilizumab, pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali li huma aġġustati individwalment u huma mmetabolizzati permezz ta' CYP450 3A4, 1A2 jew 2C9 (eż. methylprednisolone, dexamethasone, (bil-possibbiltà ta' sindrome ta' rtirar ta' glukokortikoidi orali), atorvastatin, sustanzi li jibblukkaw il-kanal tal-kalċju, theophylline, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin, jew benzodiazepines) għandhom jiġu immonitorjati peress li d-dożi jista' jkollhom bżonn li jiżdiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-half-life ( $t_{1/2}$ ) tal-eleminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jipersisti għal hafna ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu jorġu tqal

Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-trattament.

##### Tqala

M'hemmx biżżejjed data dwar l-użu ta' tocilizumab f'nisa tqal. Studji f'annimali urew riskju akbar ta' abort spontanju/mewt tal-embriju-fetu b'doża kbira (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju li jista' jkun hemm fuq il-bnedmin.

Avtozma m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk mhux verament neċessarju.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk tocilizumab jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' tocilizumab fil-ħalib ma gietx studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'Avtozma wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'Avtozma għall-mara.

## Fertilità

Data mhux klinika disponibbli ma tissuġġerixxi effett fuq il-fertilità waqt trattament b'tocilizumab.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Tocilizumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8, sturdament).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar ADRs irrappurtati b'mod komuni (isehhu  $f \geq 5\%$  tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab b'hala monoterapija jew flimkien ma' DMARDs għal RA, sJIA, pJIA u CRS) kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġigh ta' ras, pressjoni għolja u żieda ta' ALT.

L-aktar ADRs serji kienu infezzjonijiet serji, kumplikazzjonijiet tad-divertikulite, u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

L-aktar ADRs irrappurtati b'mod komuni (isehhu  $f \geq 5\%$  tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab għall-COVID-19) kienu żieda fit-transaminases tal-fwied, stitikezza, u infezzjoni fl-apparat tal-awrina.

L-ADR minn provi kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tocilizumab ibbażati fuq rapporti ta' każijiet spontani, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' studju mingħajr intervent huma elenkati fit-Tabella 1 u fit-Tabella 2 skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\,000$  sa  $< 1/1\,000$ ) jew rari ħafna ( $< 1/10\,000$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

#### Pazjenti b'RA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab kien studjat f'erba' studji kkontrollati bil-plaċebo (studji II, III, IV u V), studju wiehed ikkontrollat b'MTX (studju I) u l-perijodi ta' estensjoni tagħhom (ara sezzjoni 5.1).

Il-perijodu *double-blind* ikkontrollat kien ta' 6 xhur f'erba' studji (studji I, III, IV u V) u kien sa sentejn fi studju wiehed (studju II). Fl-istudji *double-blind* u kkontrollati, 774 pazjent irċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1 870 pazjent irċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra u 288 pazjent irċevew monoterapija ta' tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul tinkludi il-pazjent kollha li rċevew tal-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perijodu *double-blind* u kkontrollat jew fil-fażi open label ta' estensjoni fl-istudji. Minn 4 009 pazjent f'din il-popolazzjoni, 3 577 irċevew trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3 296 għal mill-inqas sena, 2 806 irċevew trattament għal mill-inqas sentejn u 1 222 għal 3 snin.

*Tabella 1. Lista ta' ADRs li jsehhu f'pazjenti b'RA li jirċievu trattament ta' tocilizumab b'hala monoterapija jew flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra fil-perijodu double blind u kkontrollat jew matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq*

| Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA | Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti |                                                              |               |      |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|------|
|                                          | Komuni ħafna                                    | Komuni                                                       | Mhux komuni   | Rari |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet       | Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq  | Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster | Divertikulite |      |

| Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA               | Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti |                                                                                |                              |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Komuni hafna                                    | Komuni                                                                         | Mhux komuni                  | Rari                                                                                            |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika             |                                                 | Lewkopenja, Newtropsenja, Ipfibrinoġenimja                                     |                              |                                                                                                 |
| Disturbi fis-sistema immuni                            |                                                 |                                                                                |                              | Anafilassi (fatali) <sup>1, 2, 3</sup>                                                          |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja                      |                                                 |                                                                                | Ipotirojdiżmu                |                                                                                                 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni               | Iperkolesterolimja*                             |                                                                                | Ipertrigliceridimja          |                                                                                                 |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           |                                                 | Ugħigh ta' ras, Sturdament                                                     |                              |                                                                                                 |
| Disturbi fl-għajnejn                                   |                                                 | Konguntivite                                                                   |                              |                                                                                                 |
| Disturbi vaskulari                                     |                                                 | Pressjoni għolja                                                               |                              |                                                                                                 |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali         |                                                 | Sogħla, Qtuġh ta' nifs                                                         |                              |                                                                                                 |
| Disturbi gastrointestinali                             |                                                 | Ugħigh addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite                                   | Stomatite, Ulċera fl-istonku |                                                                                                 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       |                                                 |                                                                                |                              | Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra, Rari hafna: Insufficjenza tal-fwied |
| Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda     |                                                 | Raxx, Ħakk, Urtikarja                                                          |                              | Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>3</sup>                                                       |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             |                                                 |                                                                                | Nefrolitja                   |                                                                                                 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata |                                                 | Edima periferali, Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva                     |                              |                                                                                                 |
| Investigazzjonijiet                                    |                                                 | Żieda fit-transaminases tal-fwied, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali* |                              |                                                                                                 |

\* Jinkludu żidiet miġbura bhala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taħt)

<sup>1</sup> Ara sezzjoni 4.3

<sup>2</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>3</sup> Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq iżda ma ġietx osservata fi provi kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata bhala l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% ikkalkulat abbażi tan-numru totali ta' pazjenti esposti għal TCZ fil-provi kliniċi.

### *Infjezzjonijiet*

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata tal-infjezzjonijiet kollha rrapportati b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' trattament b'DMARDs kienet ta' 127 ġrajja għal kull 100 sena ta' pazjenti meta mqabbla ma' 112-il ġrajja għal kull 100 sena ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fil-

popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet b'tocilizumab kienet ta' 108 avveniment għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti.

Fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata ta' infezzjonijiet serji b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs kienet ta' 5.3 grajjiet għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti meta mqabbla ma' 3.9 grajjiet għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo ma' DMARDs. Fl-istudju tal-monoterapija, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 3.6 grajjiet għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u 1.5 grajjiet għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti fil-grupp ta' MTX.

Fil-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji (ikkawżati mill-batterja, virusis u mill-moffa) kienet ta' 4.7 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti. Infezzjonijiet serji li ġew irrapportati, uħud b'riżultat fatali, kienu jinkludu tuberkulożi attiva, li tista' tiġi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew extrapulmonari, infezzjonijiet invażivi fil-pulmun, inkluż kandidajasi, *aspergillosis*, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Ġew irrapportati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

#### *Marda tal-Interstizju tal-Pulmun*

Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet. Wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (inkluż pulmonite u fibrozi pulmonari), li wħud minnhom kellhom riżultati fatali.

#### *Perforazzjoni Gastro-intestinali*

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti b'terapija b'tocilizumab. Fil-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti. Rapporti ta' perforazzjoni gastro-intestinali dwar tocilizumab kienu rrappurtati primarjament bħala kumplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastro-intestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

#### *Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (ċerti grajjiet isehħu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) ġew irrapportati minn 6.9 % tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs u f'5.1 % tal-pazjenti fil-grupp ta' placebo ma' DMARDs. Il-grajjiet irrapportati waqt l-infużjoni kienu primarjament episodji ta' pressjoni għolja; grajjiet irrapportati fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni kienu wgigh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn il-grajjiet ma kinux jillimitaw it-trattament.

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (isehħu f'total ta' 8/4,009 pazjent, 0.2 %) kienet bil-wisq oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li ħtiegu twaqqif tat-trattament, ġew irrapportati f'total ta' 56 minn 4,009 pazjent (1.4 %) ittrattati b'tocilizumab matul l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq waqt trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.4).

#### *Anormalitajiet ematologiċi:*

##### *Newtrofili*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  seħħ f'3.4 % tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' <0.1 % tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Madwar nofs il-pazjenti li żviluppaw ANC ta'  $<1 \times 10^9/L$  għamlu hekk fi żmien 8 ġimgħat wara li bdiet it-terapija. Tnaqqis taħt  $0.5 \times 10^9/L$  ġie rrapportat f'0.3 % tal-pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs. Kienu rrappurtati infezzjonijiet flimkien ma' newtropenija.

Matul il-perijodu *double-blind* u kkontrollat u b'espożizzjoni fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fil-ghadd ta' newtrofilu baqghu konsistenti ma' dak li deher fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Plejlits*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-ghadd ta' plejlits taht  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  sehh f'1.7 % tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg ma' DMARDs meta mqabbel ma' <1 % fuq placebo ma' DMARDs. Dan it-tnaqqis sehh minghajr assoċjazzjoni ta' ġrajjet ta' fsada.

Matul il-perijodu *double-blind* u kkontrollat u b'espożizzjoni fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fil-ghadd tal-plejlits baqghu konsistenti ma' dak li deher fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti rari hafna ta' panċitopenija.

#### *Židiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur židiet temporanji fil-livelli ta' ALT/AST ta'  $> 3 \times \text{ULN}$  ġew osservati f'2.1 % tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg meta mqabbla ma' 4.9 % tal-pazjenti fuq MTX u f'6.5 % tal-pazjenti li rċewew 8 mg/kg tocilizumab ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5 % tal-pazjenti fuq placebo ma' DMARDs.

Iż-żjieda ta' mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX), ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenzi oghla ta' dawn iż-żidiet. Židiet ta' ALT/AST  $> 5 \times \text{ULN}$  ġew osservati f'0.7 % tal-pazjenti b' monoterapija ta' tocilizumab u f'1.4 % tal-pazjenti b' tocilizumab ma' DMARDs, fejn il-maġġoranza tagħhom twaqqqfilhom it-trattament ta' tocilizumab b' mod permanenti. Waqt il-perijodu kkontrollat u *double-blind*, l-inċidenza ta' bilirubina indiretta akbar mill-ogħla limitu tan-normal, miġbura bħala parametru ta' rutina tal-laboratorju, hija ta' 6.2% f'pazjenti ttrattati b'8 mg/kg tocilizumab + DMARD,. Total ta' 5.8% tal-pazjenti kellhom esperjenza ta' żjieda ta' bilirubina indiretta ta'  $> 1$  għal  $2 \times \text{ULN}$  u 0.4% kellhom żjieda ta'  $> 2 \times \text{ULN}$ .

Matul il-perijodu *double-blind* u kkontrollat u b'espożizzjoni fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni f' ALT/AST baqghu konsistenti ma' dak li deher fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Parametri tal-lipidi*

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur ġew irrapportati b' mod komuni židiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesterol totali, trigliceridi, kolesterol LDL, u/jew kolesterol HDL. B' monitoraġġ regolari tal-laboratorju kien osservat li madwar 24 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab fil-provi kliniċi kellhom esperjenza ta' židiet sostenuti fil-kolesterol totali ta'  $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$ , bi 15 % li kellhom żjieda sostenuta f' LDL għal  $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$ . Židiet fil-parametri tal-lipidi rrispondew għat-trattament b' sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

Matul il-perijodu *double-blind* u kkontrollat u b'espożizzjoni fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni fil-parametri tal-lipidi baqghu konsistenti ma' dak li deher fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Tumuri malinni*

M'hemmx biżżejjed tagħrif kliniku biex tiġi vvalutata l-inċidenza potenzjali ta' tumuri malinni wara espożizzjoni għal tocilizumab. Valutazzjonijiet ta' sigurtà fit-tul għadhom sejrin.

#### *Reazzjonijiet tal-gilda*

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti rari tas-Sindrome ta' Stevens-Johnson.

#### Pazjenti bil-COVID-19

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' tocilizumab fil-COVID-19 kienet ibbażata fuq 3 provi randomised, double-blind u kkontrollati bi placebo (studji ML42528, WA42380, u WA42511). Total ta' 974 pazjent kienu esposti għal tocilizumab f' dawn l-istudji. Il-ġbir ta' data dwar is-sigurtà minn RECOVERY kien limitat u mhuwiex ipprezentat hawnhekk.



Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA fit-Tabella 2, ġew aġġudikati minn avvenimenti li sehhew f'mill-inqas 3% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab u b'mod aktar komuni milli f'pazjenti fuq placebo fil-popolazzjoni miġbura f'daqqa li tista' tiġi evalwata għas-sigurtà mill-istudji kliniċi ML42528, WA42380, u WA42511.

*Tabella 2. Lista ta' Reazzjonijiet Avversi<sup>1</sup> Identifikati mill-Popolazzjoni Miġbura f'Daqqa li tista' tiġi Evalwata għas-Sigurtà mill-Istudji Kliniċi b'tocilizumab f'pazjenti bil-COVID-19<sup>2</sup>*

| <b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA</b> | <b>Komuni Hafna</b> | <b>Komuni</b>                     |
|-----------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet            |                     | Infezzjoni fl-apparat tal-awrina  |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni      |                     | Ipokalimija                       |
| Disturbi psikjatriċi                          |                     | Ansjetà, Nuqqas ta' rqaq          |
| Disturbi vaskulari                            |                     | Pressjoni għolja                  |
| Disturbi gastrointestinali                    |                     | Stitikezza, Dijarea, Dardir       |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara              |                     | Żieda fit-transaminases tal-fwied |

<sup>1</sup> Il-pazjenti ġew magħduda darba għal kull kategorija irrispettivament min-numru ta' reazzjonijiet

<sup>2</sup> Tinkludi reazzjonijiet aġġudikati rrappurtati fl-istudji WA42511, WA42380 u ML42528

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għall-medicina

#### Infezzjonijiet

Fil-popolazzjoni miġbura f'daqqa li tista' tiġi evalwata għas-sigurtà mill-istudji ML42528, WA42380, u WA42511, ir-rati ta' avvenimenti ta' infezzjoni/infezzjoni serja kienu bbilanċjati bejn il-pazjenti bil-COVID-19 li kienu qed jirċievu tocilizumab (30.3%/18.6%, n=974) kontra placebo (32.1%/22.8%, n=483).

Il-profil tas-sigurtà osservat fil-grupp ta' trattament b'kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab mill-popolazzjoni globali ppreżentat fit-Tabella 2. F'dan is-sottogrupp, infezzjonijiet u infezzjonijiet serji sehhew f'27.8% u 18.1% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab IV u fi 30.5% u 22.9% tal-pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament.

#### Anormalitajiet tal-Laboratorju

L-inċidenza ta' abnormalitajiet tal-laboratorju kienet ġeneralment simili bejn il-pazjenti bil-COVID-19 li rċeww doża waħda jew tnejn ta' tocilizumab IV meta mqabbla ma' daww li rċeww placebo fil-provi randomised, double-blind u kkontrollati bi placebo hlief għal ftit eċċezzjonijiet. Tnaqqis fil-plejtlits u fin-newtrofili u żidiet fl-ALT u l-AST kienu aktar frekwenti fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab IV meta mqabbel mal-placebo (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

#### Pazjenti b'sJIA u pJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab fil-popolazzjoni pedjatrika huwa mogħti fil-qosor fis-sezzjonijiet dwar pJIA u sJIA hawn taħt. B'mod ġenerali, l-ADRs f'pazjenti b'pJIA u sJIA kienu simili fit-tip għal daww osservati f'pazjenti b'RA, ara sezzjoni 4.8.

ADRs f'pazjenti b'pJIA u sJIA ttrattati b'tocilizumab huma elenkati f'Tabella 3 u huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ) jew mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ).

Tabella 3. Lista tal-ADRs li jseħhu f'pazjenti tal-prova klinika b'sJIA jew pJIA li jkunu qed jirċievu tocilizumab bħala monoterapija jew flimkien ma' MTX.

| SOC MedDRA                                             | Terminu ppreferut (PT - preferred term)        | Frekwenza    |                                       |             |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                     |                                                | Komuni Ħafna | Komuni                                | Mhux komuni |
|                                                        | Infezzjonijiet fl-Apparat Respiratorju ta' Fuq | pJIA, sJIA   |                                       |             |
|                                                        | Nażofaringite                                  | pJIA, sJIA   |                                       |             |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           |                                                |              |                                       |             |
|                                                        | Ugħigh ta' ras                                 | pJIA         | sJIA                                  |             |
| Disturbi Gastro-intestinali                            |                                                |              |                                       |             |
|                                                        | Tqalligh                                       |              | pJIA                                  |             |
|                                                        | Dijarea                                        |              | pJIA, sJIA                            |             |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata |                                                |              |                                       |             |
|                                                        | Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni           |              | pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup> |             |
| Investigazzjonijiet                                    |                                                |              |                                       |             |
|                                                        | Żieda fit-transaminases tal-fwied              |              | pJIA                                  |             |
|                                                        | Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili                | sJIA         | pJIA                                  |             |
|                                                        | Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits                 |              | sJIA                                  | pJIA        |
|                                                        | Żieda fil-kolesterol                           |              | sJIA                                  | pJIA        |

1. Avvenimenti ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni f'pazjenti b'pJIA inkludew iżda ma kinux limitati għal, ugħigh ta' ras, tqalligh u pressjoni baxxa
2. Avvenimenti ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni f'pazjenti b'sJIA inkludew iżda ma kinux limitati għal raxx, urtikarja, dijarea, skomdu epigastriku, artralgja u ugħigh ta' ras

### Pazjenti b'pJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab fil-vini f'pJIA kien studjat f'188 pazjent b'età minn sentejn sa 17-il sena. L-esponiment totali tal-pazjenti kien ta' 184.4 snin ta' pazjent. Il-frekwenza tal-ADRs f'pazjenti b'pJIA tista' tinstab f'Tabella 3. It-tipi ta' ADRs f'pazjenti b'pJIA kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti b'RA u sJIA, ara sezzjoni 4.8. Meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'RA, avvenimenti ta' nażofaringite, ugħigh ta' ras, tqalligh, u għadd imnaqqas ta' newtrofili kienu rrapportati aktar ta' spiss fil-popolazzjoni b'pJIA. Avvenimenti ta' żieda fil-kolesterol kienu rrapportati b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni b'pJIA milli fil-popolazzjoni adulta b'RA.

### Infezzjonijiet

Ir-rata ta' infezzjonijiet fil-popolazzjoni kollha ta' esponiment għal tocilizumab kienet ta' 163.7 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-aktar avvenimenti komuni osservati kienu nażofaringite u infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet numerikament oghla f'pazjenti li jiżnu <30 kg ittrattati b'10 mg/kg tocilizumab (12.2 għal kull 100 sena ta' pazjent) meta mqabbel ma' pazjenti li jiżnu ≥30 kg ittrattati b'8 mg/kg tocilizumab (4.0 għal kull 100 sena ta' pazjent). L-inċidenza ta' infezzjonijiet li jwasslu għal interruzzjonijiet fid-doża ukoll kienet numerikament oghla f'pazjenti li jiżnu <30 kg ittrattati b'10 mg/kg tocilizumab (21.4%) meta mqabbel ma' pazjenti li jiżnu ≥30 kg, ittrattati b'8 mg/kg tocilizumab (7.6%).

### Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

F'pazjenti b'pJIA, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma definiti bħala l-avvenimenti kollha li jseħhu waqt jew fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-popolazzjoni kollha ta' esponiment għal

tocilizumab, 11-il pazjent (5.9%) kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni waqt l-infużjoni u 38 pazjent (20.2%) kellhom esperjenza ta' avveniment fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. L-aktar avvenimenti komuni li jseħħu waqt infużjoni kienu uġiġħ ta' ras, tqalligħ u pressjoni baxxa u fi żmien 24 siegħa wara infużjoni kienu sturdament u pressjoni baxxa. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati waqt jew fi żmien 24 siegħa wara infużjoni kienu simili fin-natura għal dawk osservati f'pazjenti b'RA u sJIA, ara sezzjoni 4.8.

Ma kienu rrapportati l-ebda reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti assoċjati ma' tocilizumab u li kienu jeħtieġu waqfien tat-trattament.

#### *Newtrofili*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni kollha ta' esponiment għal tocilizumab, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  seħħ fi 3.7% tal-pazjenti.

#### *Plejlits*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni kollha ta' esponiment għal tocilizumab, 1% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-għadd tal-plejlits għal  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$  mingħajr avvenimenti ta' fsada fl-istess waqt.

#### *Żieda fit-transaminase tal-fwied*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni kollha ta' esponiment għal tocilizumab, żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3xULN$  seħħet fi 3.7% u f'<1% tal-pazjenti, rispettivament.

#### *Parametri tal-lipidi*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju WA19977 dwar tocilizumab fil-vini, 3.4% u 10.4% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130$  mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200$  mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

#### *Pazjenti b'sJIA*

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab fil-vini f'sJIA kien studjat f'112-il pazjent b'età minn sentejn sa 17-il sena. Fil-fażi *double-blind* u kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 75 pazjent irċewew trattament b'tocilizumab (8 mg/kg jew 12 mg/kg ibbażat fuq il-piż tal-ġisem). Wara 12-il ġimgħa jew fil-hin tal-bidla għal tocilizumab, minhabba li l-marda tkun aggravat, il-pazjenti kienu ttrattati fil-fażi ta' estensjoni open label.

B'mod ġenerali, l-ADRs f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA, ara sezzjoni 4.8. Il-frekwenza tal-ADRs f'pazjenti b'sJIA tista' tinstab f'Tabella 3. Meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'RA, pazjenti b'sJIA kellhom esperjenza ta' frekwenza oġħla ta' nażofaringite, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, żieda fit-transaminases tal-fwied, u dijarea. Avvenimenti ta' żieda fil-kolesterol kienu rrapportati b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni b'sJIA milli fil-popolazzjoni tal-adulti b'RA.

#### *Infezzjonijiet*

Fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha fil-grupp ta' tocilizumab fil-vini kienet ta' 344.7 għal kull 100 sena ta' pazjent u ta' 287.0 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-grupp tal-placebo. Fil-fażi ta' estensjoni open label (Parti II), ir-rata globali ta' infezzjonijiet baqgħet simili bi 306.6 għal kull 100 sena ta' pazjent.

Fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, ir-rata ta' infezzjonijiet serji fil-grupp ta' tocilizumab fil-vini kienet ta' 11.5 għal kull 100 sena ta' pazjent. Wara sena fil-fażi ta' estensjoni open label ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji baqgħet stabbli bi 11.3 għal kull 100 sena ta' pazjent. Infezzjonijiet serji rrapportati kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti b'RA biż-żieda ta' varicella u otite media.

#### *Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni*

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma definiti bħala l-avvenimenti kollha li jseħħu waqt jew fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 4% tal-pazjenti mill-grupp ta'

tocilizumab kellhom esperjenza ta' avvenimenti li jseħhu waqt l-infuzjoni. Avveniment wiehed (anġjoedima) kien ikkunsidrat bħala serju u ta' periklu għall-ħajja, u l-pazjent twaqqaf mit-trattament tal-istudju.

Fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 16% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u 5.4% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kellhom avveniment fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-grupp ta' tocilizumab, l-avvenimenti inkludew, iżda ma kinux limitati għal raxx, urtikarja, dijarea, skomdu epigastriku, artralġja u uġiġħ ta' ras. Wiehed minn dawn l-avvenimenti, urtikarja, kien ikkunsidrat bħala serju.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti assoċjati ma' tocilizumab u li kienu jeħtieġu waqfien tat-trattament, kienu irrappurtati f' wiehed minn 112-il pazjent (< 1%) ittrattati b'tocilizumab waqt il-faži kkontrollata u sa u inkludha il-prova klinika open label.

#### *Newtrofili*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  seħħ f' 7% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab, u ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-grupp tal-plaċebo.

Fil-faži ta' estensjoni open label, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$ , seħħ fi 15% tal-grupp ta' tocilizumab.

#### *Plejlits*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo u 1% fil-grupp ta' tocilizumab kellhom tnaqqis fl-għadd ta' plejlits għal  $\leq 100 \times 10^3/\mu L$ .

Fil-faži ta' estensjoni open label, tnaqqis fl-għadd tal-plejlits taħt  $100 \times 10^3/\mu L$ , seħħ fi 3% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab, mingħajr avvenimenti ta' fsada fl-istess waqt.

#### *Żidiet fit-transaminase tal-fwied*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3 \times ULN$  seħħet f' 5% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament, fil-grupp ta' tocilizumab, u f' 0% fil-grupp ta' plaċebo.

Fil-faži ta' estensjoni open label, żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3 \times ULN$  seħħet fi 12% u f' 4% tal-pazjenti, rispettivament, fil-grupp ta' tocilizumab.

#### *Immunoglobulina G*

Livelli ta' IgG jonqsu waqt it-terapija. Tnaqqis lejn il-limitu l-baxx tan-normal seħħ fi 15-il pazjent f' xi punt fl-istudju.

#### *Parametri tal-lipidi*

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa (studju WA18221), 13.4% u 33.3% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  fi kwalunkwe ħin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

Fil-faži ta' estensjoni open label (studju WA18221), 13.2% u 27.7% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  fi kwalunkwe ħin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

#### Pazjenti b'CRS

Is-sigurtà ta' tocilizumab f' CRS ġiet evalwata f' analiżi ta' data retrospettiva minn provi kliniċi, fejn 51 pazjent kienu ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg (12-il mg/kg għall-pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg) fil-vini b'kortikosteroidi ta' doża għolja addizzjonali jew mingħajrhom għal CRS indott minn ċellula T CAR sever jew ta' periklu għall-ħajja. Inġhata medjan ta' doża waħda ta' tocilizumab (firxa, 1-4 doži).

### Immunogeniċità

Antikorpi kontra tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew l-avvenimenti avversi.

### Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

It-tagħrif dwar doża eċċessiva ta' tocilizumab huwa limitat. Ġie rrapportat każ wieħed ta' doża eċċessiva fejn aċċidentalment pazjent b'majeloma multipla rċieva doża waħda ta' 40 mg/kg. Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi.

Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera b'saħħithom li rċewew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm ġiet osservata newtropsenja li kienet tillimita d-doża.

### Popolazzjoni pedjatrika

Ma kien osservat l-ebda każ ta' doża eċċessiva fil-popolazzjoni pedjatrika.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressivi, inibituri ta' interleukin; Kodiċi ATC: L04AC07.

Avtozma huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tocilizumab jintrabat b'mod speċifiku mar-riċetturi IL-6, kemm dawk li huma solubbli kif ukoll dawk li huma marbutin mal-membrana (sIL-6R u mIL-6R). Instab li tocilizumab jimpedixxi s-sinjalar permezz ta' sIL-6R u mIL-6R. IL-6 huwa ċitokin pro-infjammatorju b'aktar minn effett wieħed magħmul minn hafna tipi ta' ċelluli fosthom iċ-ċelluli T u B, monoċiti u fibroblasti. IL-6 huwa involut f'diversi proċessi fiżjoloġiċi bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, stimulazzjoni tas-sekrezzjoni ta' immunoglobulini, stimulazzjoni ta' sintesi ta' proteini tal-fwied f'fażi akuta u stimulazzjoni ta' emopoesi. IL-6 ġie implikat fil-patoġenesi tal-mard fosthom mard infjammatorju, osteoporozzi u neoplażja.

### Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi b'pazjenti b'RA ttrattati b'tocilizumab, ġie osservat tnaqqis rapidu f'CRP, fir-rata ta' sedimentazzjoni ta' eritrociti (ESR), amyloid A fis-serum (SAA) u fibrinogen. Konsistenti mal-effett fuq is-sustanzi li jiehdu parti fir-reazzjoni tal-fażi akuta, trattament b'tocilizumab ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-parametri normali. Ġew osservati żidiet fil-livelli ta' emoglobina, minhabba li tocilizumab inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżdied id-disponibilità tal-hadid. F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-parametri normali deheru mill-ewwel fit-2 ġimgħa, bit-tnaqqis miżimum waqt it-trattament.

F'individwi b'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'dożi minn 2 sa 28 mg/kg, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell 3 ijiem sa 5t ijiem wara l-għoti. Minn hemm 'l quddiem, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja bażi b'mod dipendenti mid-doża. Pazjenti b'artrite rewmatojde wrew tendenza simili ta' għadd assolut ta' newtrofili wara l-għoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti bil-COVID-19 b'doża waħda ta' tocilizumab 8 mg/kg mogħtija fil-vini, ġie osservat tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-parametri normali sa mill-Jum 7.

### Pazjenti b'RA

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tocilizumab li ttaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA ġiet evalwata f'ħames studji randomised, *double-blind* u multi-ċentri. Fi studji I-V idaħħlu pazjenti  $\geq 18$ -il sena b'RA attiva ddijanostikata skond il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR) u li bħala linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuħin.

Fi Studju I, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Fi Studji II, III u V, tocilizumab ingħata b'mod minn ġol-vina kull erba' ġimgħat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fi Studju IV, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-mira primarja ta' kull wieħed mill-ħames studji kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 fl-24 ġimgħa.

Studju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel ir-randomizzazzjoni u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minħabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67 %) ta' pazjenti qatt ma ħadu MTX. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab ingħataw kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur ingħata MTX darba fil-ġimgħa (dożi miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg fil-ġimgħa fuq perijodu ta' tmien ġimgħat).

Studju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimgħa 24, f'ġimgħa 52 u f'ġimgħa 104, ivvaluta 1,196 pazjent li ma kellhomx rispons kliniku tajjeb għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat bħala terapija fl-għama għal 52 ġimgħa flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa). Wara ġimgħa 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċewu open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-mira primarja f'ġimgħa 24 kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'ġimgħa 52 u f'ġimgħa 104 il-miri ko-primarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

Studju III ivvaluta 623 pazjent li ma kellhomx rispons kliniku tajjeb għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat, flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa).

Studju IV ivvaluta 1,220 pazjent li ma kellhomx rispons tajjeb għat-terapija rewmatoloġika li kienu qed jiehdu, fosthom wieħed jew aktar DMARDs. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs stabbli.

Studju V ivvaluta 499 pazjent li ma kellhomx rispons kliniku tajjeb jew li kienu intolleranti għal wieħed jew aktar mit-terapiji antagonisti għal TNF. It-terapija antagonista għal TNF ġiet imwaqqfa qabel ma beda l-istudju. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat flimkien ma' MTX b'mod stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa).

#### Rispons kliniku

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, 70 li kienu statistikament oġġla b'mod sinifikanti fis-6 xahar meta mqabbla mal-kontroll (Tabella 4). Fi Studju I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX.

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendentement mill-istat tal-fattur rewmatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' kuri preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-hin biex it-trattament jibda jaħdem kien wieħed rapidu (mit-2 ġimgħa) u l-ammont ta' rispons kompli jitjeb matul it-trattament. Reazzjonijiet kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien deħru għal aktar minn 3 snin fl-istudji open label ta' estensjoni I-V.

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, ġie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: għadd tal-ġogi muġuġhin u minfuhin; assessjar globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; valutazzjoni tal-uġigh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew placebo ma' MTX jew DMARDs ohra fl-istudji kollha.

Pazjenti fl-studji I – V kellhom medja tal-Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28) ta' 6.5–6.8 fil-linja bażi. Tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi (titjib medju) ta' 3.1–3.4 kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel mal-pazjenti ta' kontroll (1.3-2.1). Il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu DAS28 ta' remissjoni klinika (DAS28 < 2.6) kienet oġhla b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċewew tocilizumab (28–34 %) meta mqabbel ma 1–12 % tal-pazjenti ta' kontroll f'gimġha 24. Fi studju II, 65% tal-pazjenti laħqu DAS28 < 2.6 f'gimġha 104 meta mqabbel ma' 48% f'gimġha 52 u 33 % tal-pazjenti f'gimġha 24.

F'gabra ta' analiżi ta' studji II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oġhla b'mod sinifikanti (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 % rispettivament) b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD vs. il-grupp b'tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ( $p < 0.03$ ). B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS28 < 2.6) kien oġhla b'mod sinifikanti (31 % vs. 16 % rispettivament) f'pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD mill-pazjenti li rċewew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ( $p < 0.0001$ ).

Tabella 4. Reazzjonijiet ACR fi studji kkontrollati minn placebo/MTX/DMARD ( % ta' pazjenti)

|        | Studju I<br>AMBITION |         | Studju II<br>LITHE      |              | Studju III<br>OPTION    |              | Studju IV<br>TOWARD       |                | Studju V<br>RADIATE     |              |
|--------|----------------------|---------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| Ġimġha | TCZ<br>8 mg/kg       | MTX     | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO +<br>MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO<br>+ MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ DMARD | PBO +<br>DMARD | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO +<br>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 - Methotrexate

PBO - Placebo

DMARD - Mediċina kontrar-rewmatizmu li timmodifika l-marda

\*\* -  $p < 0.01$ , TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

\*\*\* -  $p < 0.0001$ , TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

#### Rispons Klinikali Maġġuri

Wara sentejn ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 14% tal-pazjenti laħqu rispons klinikali maġġuri (manteniment ta' rispons ACR70 għal 24 ġimġha jew aktar).

#### Rispons radjografiku

Fi Studju II, f'pazjenti li ma rrispondewx tajjeb għal MTX, ġie stmat b'mod radjografiku l-impediment ta' hsara strutturali fil-ġog u ġie espress bħala bidla fil-punteġġ Sharp immodifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' tagħwir u l-punteġġ ta' djuq fl-ispazju tal-ġog. L-impediment ta' hsara strutturali fil-ġog intwera bi progressjoni radjografika sinifikament anqas f'pazjenti li rċewew tocilizumab meta mqabbel mal-kontroll (Tabella 5).

Fl-estensjoni open-label ta' Studju II, l-inibizzjoni ta' progressjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab flimkien ma' MTX inżammet fit-tieni sena ta' trattament. Il-bidla medja mill-linja bażi f'ġimgha 104 tal-punteġġ Sharp-Genant totali kienet inqas b'mod sinifikanti għall-pazjenti randomised għal tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX ( $p < 0.0001$ ) meta mqabbel ma' pazjenti li kienu randomised għal placebo flimkien ma' MTX.

Tabella 5 Bidliet medji radjografici fuq medda ta' 52 ġimgha fi Studju II

|                             | <b>PBO + MTX<br/>(+ TCZ mill-24 ġimgha)<br/>N = 393</b> | <b>TCZ 8 mg/kg + MTX<br/>N = 398</b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Punteġġ Sharp-Genant Totali | 1.13                                                    | 0.29*                                |
| Punteġġ ta' tagħwir         | 0.71                                                    | 0.17*                                |
| Punteġġ JSN                 | 0.42                                                    | 0.12**                               |

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq fl-ispazju tal-ġog

\* -  $p \leq 0.0001$ , TCZ vs. PBO + MTX

\*\* -  $p < 0.005$ , TCZ vs. PBO + MTX

Wara sena ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 85% tal-pazjenti ( $n=348$ ) ma kellhom l-ebda progressjoni fil-hsara strutturali fil-ġogi, kif definit minn bidla ta' zero jew inqas fil-Punteġġ Sharp Totali, meta mqabbel ma' 67% tal-pazjenti ttrattati bi placebo flimkien ma' MTX ( $n=290$ ) ( $p \leq 0.001$ ). Dan baqa' konsistenti wara sentejn ta' trattament (83%;  $n=353$ ). Tlieta u disghin fil-mija (93%;  $n=271$ ) tal-pazjenti ma kellhom l-ebda progressjoni bejn ġimgha 52 u ġimgha 104.

#### Effetti relatati mas-saħħa u l-kwalità ta' ħajja

Pazjenti ttrattati b'tocilizumab irrapportaw titjib fl-effetti kollha rrapportati mill-pazjenti (Indiċi ta' Diżabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa - HAQ-DI), Short Form-36 u kwestjonarji tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku. Titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġi ta' HAQ-DI kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'DMARDs. Waqt il-perijodu open-label ta' Studju II, it-titjib fil-funzjoni fiżika inżamm sa sentejn. F'Ġimgha 52, il-bidla medja f'HAQ-DI kienet ta' -0.58 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX meta mqabbel ma' -0.39 fil-grupp ta' placebo + MTX. Il-bidla medja f'HAQ-DI inżammet f'Ġimgha 104 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (-0.61).

#### Livelli ta' emoglobina

Titjib statistikament sinifikanti fil-livelli ta' emoglobina ġew osservati b'tocilizumab meta mqabbel ma' DMARDs ( $p < 0.0001$ ) fl-24 ġimgha. Il-livelli medji ta' emoglobina żdiedu mat-2 ġimgha u baqgħu fil-parametri normali sal-24 ġimgha.

#### Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija

Studju VI (WA19924), studju *double-blind* ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, evalwa 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċewew infużjoni fil-vini (IV) ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda (SC) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċewew injezzjoni SC ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo IV q4w. Deher effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur tocilizumab fuq adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimgha 24 għall-mira primarja ta' bidla f'DAS28 u għall-miri sekondarji kollha (Tabella 6).



Tabella 6. *Riżultati ta' Effikaċja għall-Istudju VI (WA19924)*

|                                                                                      | ADA + Plaċebo<br>(IV)<br>N = 162 | TCZ + Plaċebo<br>(SC)<br>N = 163 | Valur p <sup>(a)</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| <b>Mira Primarja – Bidla Medja mil-linja bażi f'Ġimgha 24</b>                        |                                  |                                  |                        |
| DAS28 (medja aġġustata)                                                              | -1.8                             | -3.3                             |                        |
| Differenza fil-medja aġġustata (95% CI)                                              | -1.5 (-1.8, -1.1)                |                                  | <0.0001                |
| <b>Miri Sekondarji – Persentaġġ ta' Dawk li Rrispondew f'Ġimgha 24<sup>(b)</sup></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                |
| Rispons ACR20, n (%)                                                                 | 80 (49.4)                        | 106 (65.0)                       | 0.0038                 |
| Rispons ACR50, n (%)                                                                 | 45 (27.8)                        | 77 (47.2)                        | 0.0002                 |
| Rispons ACR70, n (%)                                                                 | 29 (17.9)                        | 53 (32.5)                        | 0.0023                 |

<sup>a</sup> *valur p huwa aġġustat għar-reġjun u għat-tul ta' RA għall-miri kollha u barra minn hekk għall-valur fil-linja bażi għall-miri kontinwi kollha.*

<sup>b</sup> *Imputazzjoni lil dawk li ma rrispondewx intużat għad-data nieqsa. Multipliċità ikkontrollata bl-użu tal-Proċedura Bonferroni-Holm*

Il-profil ġenerali ta' avvenimenti avversi kliniċi kien simili bejn tocilizumab u adalimumab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta' trattament (tocilizumab 11.7% kontra adalimumab 9.9%). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina fil-grupp ta' tocilizumab kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab u r-reazzjonijiet avversi kienu rrappurtati bi frekwenza simili meta mqabbla ma' Tabella 1. Incidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet kienet irrappurtata fil-grupp ta' tocilizumab (48% kontra 42%), bl-ebda differenza fl-incidenza ta' infezzjonijiet serji (3.1%). Iż-żewġ kuri tal-istudju induċew l-istess modi ta' bidliet fil-parametri ta' sigurtà tal-laboratorju (tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits, żidiet fil-livell ta' ALT, AST u lipidi), madankollu, id-daqs tal-bidla u l-frekwenza ta' anormalitajiet sostanzjali kienu oghla b'tocilizumab meta mqabbla ma' adalimumab. Erba' (2.5%) pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u żewġ (1.2%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom esperjenza ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' CTC grad 3 jew 4. Hdax-il pazjent (6.8%) fil-grupp ta' tocilizumab u hames (3.1%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom esperjenza ta' żidiet fil-livell ta' ALT ta' CTC grad 2 jew oghla. Iż-żieda medja fil-livell ta' LDL mil-linja bażi kienet ta' 0.64 mmol/L (25 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u ta' 0.19 mmol/L (7 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' adalimumab. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' tocilizumab kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab u ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennja (ara Tabella 1).

#### ***Qatt ma ħadu MTX qabel, RA Bikrija***

Studju VII, (WA19926), studju ta' sentejn bl-analiżi primarja ppjanata f'ġimgha 52 evalwa 1 162 pazjent adult li qatt ma ħadu MTX qabel b'RA moderata sa severa, bikrija u attiva (tul medju tal-marda ≤ 6 xhur). Madwar 20% tal-pazjenti kienu rċewew trattament minn qabel b'DMARDs ohra mhux MTX. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' tocilizumab IV 4 jew 8 mg/kg kull 4 ġimghat/terapija kombinata ta' MTX, monoterapija ta' tocilizumab IV 8 mg/kg u monoterapija ta' MTX li jnaqqsu s-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi għal 104 ġimghat. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni DAS28 (DAS28 < 2.6) f'ġimgha 24. Proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg + MTX u f'dak ta' monoterapija ta' tocilizumab laħqu l-punt finali primarju meta mqabbla ma' MTX waħdu. Il-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg + MTX wera wkoll riżultati statistikament sinifikanti fil-punti finali sekondarji ewlenin. Rispons numerikament akbar meta mqabbel ma' MTX waħdu kien osservati fil-grupp ta' monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg fil-punti finali sekondarji kollha, inkluż punti finali radjografiċi. F'dan l-istudju, remissjoni ACR/EULAR (Boolean u Indiċi) ukoll kienet analizzata bħala punt finali esploratorju speċifikat minn qabel, b'rispons akbar osservat fil-gruppi ta' tocilizumab. Ir-riżultati minn studju VII huma murija fit-Tabella 7.

Tabella 7. *Riżultati tal-effikaċja għal Study VII (WAI9926) dwar pazjenti b'RA bikrija li qatt ma kienet kienet għall-MTX qabel*

|                                                                                     |                     | TCZ<br>8mg/kg +<br>MTX<br>N=290 | TCZ<br>8 mg/kg +<br>plaċebo<br>N=292 | TCZ<br>4 mg/kg +<br>MTX<br>N=288 | Plaċebo +<br>MTX<br>N=287 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| <b>Punt Finali Primarju</b>                                                         |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Remissjoni DAS28                                                                    |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Ġimgha 24                                                                           | n (%)               | 130 (44.8)***                   | 113 (38.7)***                        | 92 (31.9)                        | 43 (15.0)                 |
| <b>Punti Finali Sekondarji Ewlenin</b>                                              |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Remissjoni DAS 28                                                                   |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Ġimgha 52                                                                           | n (%)               | 142 (49.0)***                   | 115 (39.4)                           | 98 (34.0)                        | 56 (19.5)                 |
| ACR                                                                                 |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Ġimgha 24                                                                           | ACR20, n (%)        | 216 (74.5)*                     | 205 (70.2)                           | 212 (73.6)                       | 187 (65.2)                |
|                                                                                     | ACR50, n (%)        | 165 (56.9)**                    | 139 (47.6)                           | 138 (47.9)                       | 124 (43.2)                |
|                                                                                     | ACR70, n (%)        | 112 (38.6)**                    | 88 (30.1)                            | 100 (34.7)                       | 73 (25.4)                 |
| Ġimgha 52                                                                           | ACR20, n (%)        | 195 (67.2)*                     | 184 (63.0)                           | 181 (62.8)                       | 164 (57.1)                |
|                                                                                     | ACR50, n (%)        | 162 (55.9)**                    | 144 (49.3)                           | 151 (52.4)                       | 117 (40.8)                |
|                                                                                     | ACR70, n (%)        | 125 (43.1)**                    | 105 (36.0)                           | 107 (37.2)                       | 83 (28.9)                 |
| HAQ-DI (bidla medja agġustata mil-linja bażi)                                       |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Ġimgha 52                                                                           |                     | -0.81*                          | -0.67                                | -0.75                            | -0.64                     |
| <b>Punti Finali Radjografiċi (bidla medja mil-linja bażi)</b>                       |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Ġimgha 52                                                                           | mTSS                | 0.08***                         | 0.26                                 | 0.42                             | 1.14                      |
|                                                                                     | Puntegġ ta' Thaffir | 0.05**                          | 0.15                                 | 0.25                             | 0.63                      |
|                                                                                     | JSN                 | 0.03                            | 0.11                                 | 0.17                             | 0.51                      |
| Nuqqas ta' progressjoni Radjografika n (%)<br>(bidla mil-linja bażi f' mTSS ta' ≤0) |                     | 226 (83)‡                       | 226 (82)‡                            | 211 (79)                         | 194 (73)                  |
| <b>Punti Finali Esploratorji</b>                                                    |                     |                                 |                                      |                                  |                           |
| Ġimgha 24: Remissjoni Boolean<br>ACR/EULAR, n (%)                                   |                     | 47 (18.4) ‡                     | 38 (14.2)                            | 43 (16.7) ‡                      | 25 (10.0)                 |
| Indiċi ta' Remissjoni ACR/EULAR, n (%)                                              |                     | 73 (28.5) ‡                     | 60 (22.6)                            | 58 (22.6)                        | 41 (16.4)                 |
| Ġimgha 52: Remissjoni Boolean<br>ACR/EULAR, n (%)                                   |                     | 59 (25.7) ‡                     | 43 (18.7)                            | 48 (21.1)                        | 34 (15.5)                 |
| Indiċi ta' Remissjoni ACR/EULAR, n (%)                                              |                     | 83 (36.1) ‡                     | 69 (30.0)                            | 66 (29.3)                        | 49 (22.4)                 |

mTSS - Puntegġ Sharp Totali modifikat

JSN - Djuq fl-ispazju tal-gog

Paraguni kollha tal-effikaċja vs Plaċebo + MTX. \*\*\* $p \leq 0.0001$ ; \*\* $p < 0.001$ ; \* $p < 0.05$ ;

‡valur  $p < 0.05$  vs. Plaċebo + MTX, iżda l-punt finali kien esploratorju (mhux inkluz fil-gerarkija ta' ttestjar statistiku u għalhekk ma kienx ikkontrollat għall-multipliċità)

## COVID-19

### Effikaċja Klinika

#### Studju tal-Grupp Kollaborattiv RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy, Evalwazzjoni Randomised tat-Terapija għall-COVID-19) f'Adulti li Ddahhlu l-Isptar Iddijanostikati bil-COVID-19

RECOVERY kien studju kbir, randomised, ikkontrollat, open-label u bi pjattaforma ta' aktar minn ċentru wiehed li twettaq fir-Renju Unit biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattamenti potenzjali f'pazjenti adulti li ddaħhlu l-isptar b'COVID-19 severa. Il-pazjenti eliġibbli kollha rċevew kura tas-soltu u għaddew minn randomisation (prinċipali) inizjali. Il-pazjenti eliġibbli għall-prova kellhom infezzjoni bis-SARS-CoV-2 klinikament issuspettata jew ikkonfermata mil-laboratorju u ma

kellhom l-ebda kontraindikazzjoni medika għal xi wieħed mit-trattamenti. Il-pazjenti b'evidenza klinika ta' COVID-19 progressiva (iddefinita bħala saturazzjoni tal-ossigenu ta' <92% fuq arja ambjentali jew li kienu qed jirċievu terapija bl-ossigenu, u CRP ta'  $\geq 75$  mg/L) ikkwalifikaw għat-tieni randomisation biex jirċievu tocilizumab fil-vini jew kura tas-soltu waħedha.

Twettku analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent-to-treat*) li kienet magħmula minn 4 116-il pazjent li kienu randomised b'2 022 pazjent fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u 2 094 pazjent fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni ITT kienu bbilancjati tajjeb tul il-gruppi kollha ta' trattament. L-età medja tal-partecipanti kienet ta' 63.6 snin (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*] ta' 13.6 snin). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (67%) u Bojod (76%). Il-livell medjan (firxa) ta' CRP kien ta' 143 mg/L (75-982).

Fil-linja bażi, 0.2% (n=9) tal-pazjenti ma kinux fuq ossigenu supplimentari, 45% tal-pazjenti kienu jehtieġu ossigenu bi fluss baxx, 41% tal-pazjenti kienu jehtieġu ventilazzjoni mhux invażiva jew ossigenu bi fluss għoli u 14% tal-pazjenti kienu jehtieġu ventilazzjoni mekkanika invażiva; 82% ġew irrappurtati li rċewew kortikosteroidi sistemici (iddefiniti bħala pazjenti li bdew trattament b'kortikosteroidi sistemici qabel jew fi żmien ir-randomisation). L-aktar komorbiditajiet komuni kienu dijabete (28.4%), mard tal-qalb (22.6%) u mard kroniku tal-pulmun (23.3%).

Ir-riżultat primarju kien iż-żmien sa mewt sal-Jum 28. Il-proporzjon ta' periklu li jqabbel il-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu mal-grupp ta' kura tas-soltu waħedha kien ta' 0.85 (CI ta' 95%: 0.76 sa 0.94), riżultat statistikament sinifikanti ( $p=0.0028$ ). Il-probabbiltajiet ta' mewt sal-Jum 28 kienu stmati bħala 30.7% u 34.9% fil-gruppi ta' tocilizumab u ta' kura tas-soltu, rispettivament. Id-differenza fir-riskju kienet stmata bħala -4.1% (CI ta' 95%: -7.0% sa -1.3%), konsistenti mal-analiżi primarja. Il-proporzjon ta' periklu fost is-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi kien ta' 0.79 (CI ta' 95%: 0.70 sa 0.89), u għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li ma kinux qed jirċievu kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi kien ta' 1.16 (CI ta' 95%: 0.91 sa 1.48).

Iż-żmien medjan sa hrug mill-isptar kien ta' 19-il jum fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u ta' >28 jum fil-grupp ta' kura tas-soltu (proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] = 1.22 [1.12 sa 1.33]).

Fost il-pazjenti li ma kinux jehtieġu ventilazzjoni mekkanika invażiva fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu jehtieġu ventilazzjoni mekkanika jew li mietu sal-Jum 28 kien ta' 35% (619/1754) fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u ta' 42% (754/1800) fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha (proporzjon ta' riskju [CI ta' 95%] = 0.84, [0.77 sa 0.92]  $p<0.0001$ ).

### Popolazzjoni pedjatrika

#### *Pazjenti b'sJIA*

#### Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab għat-trattament ta' sJIA attiva kienet evalwata fi studju b'żewġ gruppi, randomised, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo u bi grupp parallel li dam 12-il ġimgħa. Pazjenti inkluzi fil-prova kellhomtul tal-marda ta' mill-inqas 6 xhur b'kollox u kellhom marda attiva iżda ma kellhomx irkadar akut f'daqqa li jehtieġ dożi ta' kortikosteroidi ekwivalenti għal aktar minn 0.5 mg/kg ta' prednisone. L-effikaċja għat-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi ma ġietx investigata.

Pazjenti (ittrattati bi jew bla MTX) kienu randomised (tocilizumab: plaċebo = 2:1) għal wieħed miż-żewġ gruppi ta' trattament, 75 pazjent irċewew infużjonijiet ta' tocilizumab kull ġimgħtejn, 8 mg/kg għall-pazjenti ta'  $\geq 30$  kg jew 12 mg/kg għal pazjenti ta' <30 kg u 37 pazjent kienu assenjati biex jirċievu infużjonijiet ta' plaċebo kull ġimgħtejn. Tnaqqis tal-kortikosteroidi kien permess mis-sitt ġimgħa 'l quddiem għall-pazjenti li kisbu rispons JIA ACR70. Wara 12-il ġimgħa jew fil-hin ta' salvataġġ, minhabba rkadar tal-marda, il-pazjenti kienu ttrattati fil-fażi open label b'dożi xierqa għall-piż tagħhom.

### *Rispons kliniku*

Il-mira primarja kienet il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 30% fil-core set JIA ACR (rispons JIA ACR30) f'gimgha 12 u nuqqas ta' deni (l-ebda rrekordjar ta' temperatura ta'  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  fis-7t ijiem ta' qabel). Hamsa u tmenin fil-mija (64/75) ta' pazjenti ttrattati b'tocilizumab u 24.3% (9/37) ta' pazjenti ttrattati bi placebo laħqu din il-mira. Dawn il-proporzjonijiet kienu differenti b'mod sinifikanti ħafna ( $p < 0.0001$ ).

Il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu risponsi JIA ACR 30, 50, 70 u 90 huma muriġa f'Tabella 8.

*Tabella 8. Rati ta' rispons JIA ACR f'gimgha 12 (% ta' pazjenti)*

| <b>Rata ta' Rispons</b> | <b>Tocilizumab<br/>N = 75</b> | <b>Placebo<br/>N = 37</b> |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| JIA ACR 30              | 90.7% <sup>1</sup>            | 24.3%                     |
| JIA ACR 50              | 85.3% <sup>1</sup>            | 10.8%                     |
| JIA ACR 70              | 70.7% <sup>1</sup>            | 8.1%                      |
| JIA ACR 90              | 37.3% <sup>1</sup>            | 5.4%                      |

<sup>1</sup> $p < 0.0001$ , tocilizumab kontra placebo

### *Effetti sistemici*

Fil-pazjenti ttrattati b'tocilizumab, 85% li kellhom deni kkawżat minn sJIA fil-linja bażi kienu ħielsa mid-deni (l-ebda temperatura ta'  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  irrekordjata fl-14-il jum ta' qabel) f'gimgha 12 meta mqabbla ma' 21% tal-pazjenti bil-placebo ( $p < 0.0001$ ).

Il-bidla medja aġġustata fil-VAS tal-uġiġħ wara 12-il gimgha ta' trattament b'tocilizumab kienet tnaqqis ta' 41 punt fuq skala ta' 0 - 100 meta mqabbla ma' tnaqqis ta' 1 għal pazjenti fuq placebo ( $p < 0.0001$ ).

### *Tnaqqis ta' kortikosteroidi*

Pazjenti li laħqu rispons JIA ACR70 kienu permessi tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi. Sbatax-il pazjent (24%) ittrattati b'tocilizumab kontra pazjent wieħed (3%) fuq il-placebo setgħu jnaqqasu d-doża tagħhom ta' kortikosteroidi b'tal-inqas 20% mingħajr ma kellhom esperjenza ta' rkadar JIA ACR30 sussegwenti jew l-okkorrenza ta' sintomi sistemici sa gimgha 12 ( $p = 0.028$ ). Tnaqqis fil-kortikosteroidi kompli, b'44 pazjent iwaqqfu għal kollox il-kortikosteroidi orali f'gimgha 44, filwaqt li jżommu risponsi JIA ACR.

### *Riżultati relatati mas-saħħa u l-kwalità tal-ħajja*

F'gimgha 12, il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'tocilizumab li wrew titjib minimu ta' importanza klinika fil-Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa tat-Tfal – Indiċi ta' Dizabilità (definit bħala tnaqqis fil-punteġġ individwali totali ta'  $\geq 0.13$ ) kien oġġla b'mod sinifikanti minn dak f'pazjenti ttrattati bil-placebo, 77% kontra 19% ( $p < 0.0001$ ).

### *Parametri tal-laboratorju*

Ħamsin minn hamsa u sebgħin (67%) pazjent ittrattati b'tocilizumab kellhom emoglobina  $< \text{LLN}$  fil-linja bażi. Erbgħin (80%) minn dawn il-pazjenti kellhom żjieda fl-emoglobina tagħhom, tant li laħqet il-firxa normali f'gimgha 12, meta mqabbel ma' 2 minn 29 (7%) pazjent ittrattati bi placebo b'emoglobina  $< \text{LLN}$  fil-linja bażi ( $p < 0.0001$ ).

### *Pazjenti b'pJIA*

#### *Effikaċja klinika*

L-effikaċja ta' tocilizumab kienet evalwata fi studju ta' tliet partijiet WA19977 li inkluda estensjoni open-label fi tfal b'pJIA attiva. Parti I kienet tikkonsisti f'perjodu ta' inizjazzjoni ta' trattament attiv b'tocilizumab ta' 16-il gimgha ( $n=188$ ) segwit minn Parti II, perjodu ta' rtirar ta' 24 gimgha, randomised, double blind u kkontrollat bil-placebo ( $n=163$ ), segwit minn Parti III, perjodu open-label ta' 64 gimgha. F'Parti I, pazjenti eliġibbli ta'  $\geq 30$  kg irċewew tocilizumab f'doża ta' 8 mg/kg IV kull 4 gimghat għal 4 dożi. Pazjenti ta'  $< 30$  kg kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab 8 mg/kg jew

10 mg/kg IV kull 4 ġimgħat għal 4 doži. Pazjenti li temmew Parti I tal-istudju u laħqu mill-inqas rispons JIA ACR30 f'ġimgħa 16 meta mqabbel mal-linja bażi kienu eligibbli biex jidhlu fil-perjodu blinded ta' rtirar (Parti II) tal-istudju. F'Parti II, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu tocilizumab (l-istess doża li rċievew f'Parti I) jew placebo fi proporzjon ta' 1:1 stratifikati skont l-użu fl-istess waqt ta' MTX u l-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi. Kull pazjent kompli f'Parti II tal-istudju sa Ġimgħa 40 jew sakemm il-pazjent issodisfa l-kriterji ta' rkadar JIA ACR30 (imqabbel ma' Ġimgħa 16) u kkwalifika għall-ħruġ biex jirċievi terapija b'tocilizumab (l-istess doża li nġhatat f'parti I).

#### Rispons kliniku

Ir-riżultat finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'irkadar JIA ACR30 f'ġimgħa 40 meta mqabbel ma' ġimgħa 16. Tmienja u erbgħin fil-mija (48.1%, 39/81) tal-pazjenti ttrattati bil-placebo rkadew meta mqabbel ma' 25.6% (21/82) tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab. Dawn il-proporzjonijiet kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti ( $p = 0.0024$ ).

Fil-konkluzjoni ta' Parti I, risponsi JIA ACR 30/50/70/90 kienu ta' 89.4%, 83.0%, 62.2%, u 26.1%, rispettivament.

Matul il-fażi ta' rtirar (Parti II), il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu risponsi JIA ACR 30,50, u 70 f'Ġimgħa 40 imqabbel mal-linja bażi huma murija f'Tabella 9. F'din l-analiżi statistika, pazjenti li rkadew (u haġġu biex jirċievu TCZ) matul Parti II jew li rtiraw, ġew ikklassifikati bħala li ma rrispondewx. Analizi oħra tar-risponsi JIA ACR, li kkunsidrat *data* osservata f'Ġimgħa 40, irrISPettivament mill-istat ta' rkadar uriet li sa Ġimgħa 40, 95.1% tal-pazjenti li rċievew terapija kontinwa b'TCZ laħqu JIA ACR30 jew oġhla.

Tabella 9. Rati ta' Rispons JIA ACR f'Ġimgħa 40 Imqabbel mal-linja bażi (Persentaġġ ta' Pazjenti)

| Rata ta' Rispons | Tocilizumab<br>N=82 | Placebo<br>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

In-numru ta' ġogi attivi kien imnaqqas b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-linja bażi f'pazjenti li rċievew tocilizumab meta mqabbel mal-placebo (bidliet medji aġġustati ta' -14.3 vs -11.4,  $p=0.0435$ ). Il-valutazzjoni globali tat-tabib tal-attività tal-marda kif imkejja fuq skala ta' 0-100 mm, uriet tnaqqis akbar fl-attività tal-marda għal tocilizumab meta mqabbel mal-placebo (bidliet medji aġġustati ta' -45.2 mm vs -35.2 mm,  $p=0.0031$ ).

Il-bidla medja aġġustata fil-VAS tal-uġiġh wara 40 ġimgħa ta' trattament b'tocilizumab kienet ta' 32.4 mm fuq skala ta' 0-100 mm meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 22.3 mm għall-pazjenti fuq placebo (statistikament sinifikanti ħafna;  $p=0.0076$ ).

Ir-rati ta' rispons ACR kienu numerikament inqas għal pazjenti bi trattament bijoloġiku minn qabel kif muri f'Tabella 10 hawn taht.

Tabella 10. Numru u Proporzjon ta' Pazjenti b'Irkadar JIA ACR30 u Proporzjon ta' Pazjenti b'Risponsi JIA ACR30/50/70/90 f'Ġimgħa 40, skont l-Użu Bijoloġiku Preċedenti (Popolazzjoni ITT - Parti II tal-Istudju)

|                   | Placebo      |             | TCZ Kollha   |             |
|-------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Użu Bijoloġiku    | Iva (N = 23) | Le (N = 58) | Iva (N = 27) | Le (N = 55) |
| Irkadar JIA ACR30 | 18 (78.3)    | 21 (36.2)   | 12 (44.4)    | 9 (16.4)    |
| Rispons JIA ACR30 | 6 (26.1)     | 38 (65.5)   | 15 (55.6)    | 46 (83.6)   |
| Rispons JIA ACR50 | 5 (21.7)     | 37 (63.8)   | 14 (51.9)    | 46 (83.6)   |

|                   | Plaċebo      |             | TCZ Kollha   |             |
|-------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Użu Bijoloġiku    | Iva (N = 23) | Le (N = 58) | Iva (N = 27) | Le (N = 55) |
| Rispons JIA ACR70 | 2 (8.7)      | 32 (55.2)   | 13 (48.1)    | 40 (72.7)   |
| Rispons JIA ACR90 | 2 (8.7)      | 17 (29.3)   | 5 (18.5)     | 32 (58.2)   |

Pazjenti randomised għal tocilizumab kellhom inqas irkadar ACR30 u risponsi ACR globali oġġla minn pazjenti li rċewew plaċebo irrisspettivament minn passat ta' użu bijoloġiku minn qabel.

### CRS

L-effikaċja ta' tocilizumab għat-trattament ta' CRS ġiet evalwata f'analizi ta' *data* retrospettiva minn provi kliniċi ta' terapiji taċ-ċellula T CAR (tisagenlecleucel u axicabtagene ciloleucel) għal tumuri malinni ematoloġiċi. Pazjenti li setgħu jiġu evalwati kienu ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg (12-il mg/kg għall-pazjenti ta' < 30 kg) b'kortikosteroidi ta' doża għolja addizzjonali jew minghajrhom għal CRS sever jew ta' periklu għall-ħajja; l-ewwel episodju ta' CRS biss ġie inkluz f'analizi. Il-popolazzjoni tal-effikaċja għall-koorti ta' tisagenlecleucel kien jinkludi 28 raġel u 23 mara (total ta' 51 pazjent) ta' età medjana ta' 17-il sena (firxa, 3–68 sena). Iż-żmien medjan mill-bidu ta' CRS sal-ewwel doża ta' tocilizumab kien ta' 3 ijiem (firxa, 0–18-il jum). CRS li għadda ġie ddefinit bħala nuqqas ta' deni u twaqqif ta' vasopressuri għal mill-inqas 24 siegħa. Il-pazjenti kienu tqiesu li rrispondew jekk CRS ikun għadda fi żmien 14-il jum mill-ewwel doża ta' tocilizumab, jekk ma kinux meħtieġa aktar minn 2 doži ta' tocilizumab, u ma ntużat l-ebda mediċina oħra minbarra tocilizumab u kortikosteroidi għat-trattament. Disgħa u tletin pazjent (76.5%; CI ta' 95%: 62.5%–87.2%) kisbu rispons. F'koorti indipendenti ta' 15-il pazjent (firxa: 9–75 sena) b'CRS indott minn axicabtagene ciloleucel, irrisspondew 53%.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'tocilizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tas-sindrome ta' reha ta' ċitokina assoċjat ma' terapija taċ-ċellula T b'riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - *chimeric antigen receptor*).

### COVID-19

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'tocilizumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-COVID-19.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Użu fil-vini

#### Pazjenti b'RA

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab ġiet iddeterminata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn tagħrif miġbur minn 3 552 pazjent b'RA ttrattati b'infużjoni ta' siegħa ta' 4 jew 8 mg/kg tocilizumab kull erba' ġimgħat għal 24 ġimgħa jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħa għal 24 ġimgħa.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss =  $38\,000 \pm 13\,000$  h µg/mL, l-inqas konċentrazzjoni ( $C_{min}$ ) =  $15.9 \pm 13.1$  µg/mL u l-oġġla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ ) =  $182 \pm 50.4$  µg/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u  $C_{max}$  kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien oġġla għal  $C_{min}$  (2.49), li kien mistenni fuq il-baži tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal  $C_{max}$  u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u  $C_{min}$ , rispettivament. L-AUC,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab żdiedu ma' żjieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra (± SD) fi stat fiss tal-AUC,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienet ta'  $50\,000 \pm 16\,800$  µg•h/mL,  $24.4 \pm 17.5$  µg/mL, u  $226 \pm 50.3$  µg/mL, rispettivament, li huma oġġla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żjieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kienux murija f'pazjenti ttrattati b'> 800 mg ta' tocilizumab.

Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux irrakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

#### Pazjenti bil-COVID-19

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet ikkaratterizzata bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' bażi ta' *data* magħmula minn 380 pazjent adult bil-COVID-19 fl-Istudju WA42380 (COVACTA) u l-Istudju CA42481 (MARIPOSA) li kienu ttrattati b'infużjoni waħda ta' 8 mg/kg tocilizumab jew b'żewġ infużjonijiet b'mill-inqas 8 sigħat bejn waħda u oħra. Il-parametri li ġejjin (medja mbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab: l-erja taħt il-kurva fuq 28 jum ( $AUC_{0-28}$ , *area under curve over 28 days*) = 18 312 (5 184) siegħa•µg/mL, il-konċentrazzjoni fil-Jum 28 ( $C_{\text{Jum}28}$ , *concentration at Day 28*) = 0.934 (1.93) µg/mL u l-ogħla konċentrazzjoni ( $C_{\text{max}}$ , *maximum concentration*) = 154 (34.9) µg/mL. L- $AUC_{0-28}$ , is- $C_{\text{Jum}28}$  u s- $C_{\text{max}}$ , wara żewġ doži ta' 8 mg/kg tocilizumab bi 8 sigħat bejn waħda u oħra, kienu stmati wkoll (medja mbassra ± SD): 42 240 (11 520) siegħa•µg/mL u 8.94 (8.5) µg/mL, u 296 (64.7) µg/mL rispettivament.

#### Distribuzzjoni

F'pazjenti b'RA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 3.72 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 3.35 L li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 7.07 L.

F'pazjenti adulti bil-COVID-19, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 4.52 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 4.23 L, li wassal għal volum ta' distribuzzjoni ta' 8.75 L.

#### Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni doppja miċ-ċirkolazzjoni, waħda li ssegwi tneħħija lineari u waħda li ssegwi tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. F'pazjenti b'RA, it-tneħħija lineari kienet ta' 9.5 mL/siegħa. F'pazjenti adulti bil-COVID-19, it-tneħħija lineari kienet ta' 17.6 mL/siegħa f'pazjenti bil-kategorija 3 tal-iskala ordinali (OS 3 (*ordinal scale category* 3), pazjenti li jeħtieġu ossiġnu supplimentari) fil-linja bażi, 22.5 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 4 (pazjenti li jeħtieġu ossiġnu bi fluss għoli jew ventilazzjoni mhux invażiva) fil-linja bażi, 29 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 5 (pazjenti li jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika) fil-linja bażi, u 35.4 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 6 (pazjenti li jeħtieġu ossiġenazzjoni ekstrakorporali b'membrana (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) jew ventilazzjoni mekkanika u appoġġ addizzjonali għall-organi) fil-linja bażi. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba s-sensiela ta' reazzjonijiet tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oghla ta' tocilizumab, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar mit-tneħħija lineari.

F'pazjenti b'RA, it- $t_{1/2}$  ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Fi stat fiss, wara doża ta' 8 mg/kg kull 4 ġimgħat, it- $t_{1/2}$  effettiv naqas mat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet waqt intervall fid-doża minn 18-il ġurnata għal 6 ijiem.

F'pazjenti bil-COVID-19, il-konċentrazzjonijiet fis-serum kienu taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni wara 35 jum bħala medja wara infużjoni waħda ta' 8 mg/kg tocilizumab IV.

#### Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doži ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata żjieda aktar minn proporzjonali mad-doża fl-AUC u  $C_{\text{min}}$ .  $C_{\text{max}}$  żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Fi stat fiss, l-AUC u  $C_{\text{min}}$  imbassra kienu 3.2 u 30 drabi oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

#### Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment tal-kliwi:* Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-maġġoranza tal-pazjenti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kellhom funzjoni tal-kliwi normali jew indeboliment tal-kliwi hafif. L-indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija ta' kreatinina bbażata fuq Cockcroft-Gault < 80 mL/min u ≥ 50 mL/min) ma ħalliex effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

*Indeboliment tal-fwied:* Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

*Età, sess u razza:* Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'RA u COVID-19 uriet li l-età, is-sess u l-orijini etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Ir-riżultati tal-analizi PK tal-popolazzjoni għall-pazjenti bil-COVID-19 ikkonfermaw li l-piż tal-ġisem u s-severità tal-marda t-tnejn huma kovarjabbli li għandhom impatt li jista' jiġi evalwat fuq it-tneħħija lineari ta' tocilizumab.

#### *Pazjenti b'sJIA:*

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet determinata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fuq bażi ta' *data* komposta minn 140 pazjent b'sJIA ttrattati b'8 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem  $< 30$  kg), 162 mg SC kull ġimgħa (pazjenti li jiżnu  $\geq 30$  kg), 162 mg SC kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

*Tabella 11. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ IV f'sJIA*

| <b>Parametru PK ta' Tocilizumab</b>             | <b>8 mg/kg Q2W <math>\geq 30</math> kg</b> | <b>12 mg/kg Q2W taht it-30 kg</b> |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                  | 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                    |
| $C_{max}$ ta' akkumulazzjoni                    | 1.42                                       | 1.37                              |
| $C_{trough}$ ta' akkumulazzjoni                 | 3.20                                       | 3.41                              |
| $C_{mean}$ jew $AUC_{\tau}$ ta' akkumulazzjoni* | 2.01                                       | 1.95                              |

\* $\tau$  = ġimagħtejn għall-korsijiet IV

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 8 għall-korsijiet Q2W kemm ta' 12 mg/kg (BW  $< 30$  kg) kif ukoll ta' 8 mg/kg (BW  $\geq 30$  kg).

F'pazjenti b'sJIA, il-volum ċentrali ta' distribuzzjoni kien ta' 1.87 L u l-volum periferali ta' distribuzzjoni kien ta' 2.14 L li wassal għall-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L. It-tneħħija lineari stmata bħala parametru f'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, kienet ta' 5.7 mL/siegha.

Il-*half life* ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 16-il gurnata għaž-żewġ kategoriji ta' piż tal-ġisem (8 mg/kg għall-piż tal-ġisem  $\geq 30$  kg jew 12-il mg/kg għall-piż tal-ġisem  $< 30$  kg) f'ġimgħa 12.

#### *Pazjenti b'pJIA:*

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu  $\geq 30$  kg), jew 162 mg SC kull 3 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

*Tabella 12. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ IV f'pJIA*

| <b>Parametru PK ta' Tocilizumab</b> | <b>8 mg/kg Q4W <math>\geq 30</math> kg</b> | <b>10 mg/kg Q4W taht it-30 kg</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )      | 183 $\pm$ 42.3                             | 168 $\pm$ 24.8                    |
| $C_{trough}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )   | 6.55 $\pm$ 7.93                            | 1.47 $\pm$ 2.44                   |
| $C_{mean}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )     | 42.2 $\pm$ 13.4                            | 31.6 $\pm$ 7.84                   |



| Parametru PK ta' Tocilizumab                                                | 8 mg/kg Q4W $\geq$ 30 kg | 10 mg/kg Q4W taht it-30 kg |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| C <sub>max</sub> ta' akkumulazzjoni                                         | 1.04                     | 1.01                       |
| C <sub>trough</sub> ta' akkumulazzjoni                                      | 2.22                     | 1.43                       |
| C <sub>mean</sub> jew AUC <sub><math>\tau</math></sub> ta' akkumulazzjoni * | 1.16                     | 1.05                       |

\* $\tau$  = 4 ġimgħat għall-korsijiet IV

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sa ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW  $\geq$  30 kg).

Il-half life ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 16-il ġurnata għaż-żewġ kategoriji ta' piż tal-ġisem (8 mg/kg għall-piż tal-ġisem  $\geq$  30 kg jew 10 mg/kg għall-piż tal-ġisem < 30 kg) waqt intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità għax antikorpi monoklonali IgG1 mhux meqjusa li għandhom potenzjal karċinoġeniku intrinsiku.

Tagħrif mhux kliniku disponibbli wera l-effett ta' IL-6 fuq il-progressjoni ta' tumuri malinni u reżistenza ta' apoptosi għal tipi varji ta' kanċer. Dan it-tagħrif ma jimplikax riskju rilevanti għal bidu u progressjoni ta' kanċer taht trattament b'tocilizumab. Barra minn hekk, fi studju dwar it-tossiċità kronika li dam 6 xhur ma ġewx osservati leżjonijiet li jiżdiedu f'xadini tat-tip cynomolgus u fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6.

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taht trattament b'tocilizumab. Ma ġewx osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u f'dawk b'attività endokrina fi studju ta' tossiċità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Għe osservat li tocilizumab li nġhata lil xadini tat-tip cynomolgus kmieni fit-tqala ma kellu l-ebda effett detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju-fetu. Madankollu, għet osservata żjieda żgħira fl-abortion/mewt tal-embriju-fetu b'espożizzjoni sistemika għolja (> 100 x l-espożizzjoni umana) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi ohra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidhirx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew fil-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, ir-relazzjoni ta' din l-osservazzjoni fil-konfront ta' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossiċità fi ġrieden minorenni. B'mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment tat-tkabbir skelettrali, fil-funzjoni immuni u maturazzjoni sesswali.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Istidina  
L-Histidine monohydrochloride monohydrate  
L-Threonina  
L-Metionina  
Polisorbat 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

## 6.2 Inkompattibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

*Kunnett mhux miftuħ*: 3 snin

*Prodott dilwit*: Wara d-dilwazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta hija stabbli fiżikament u kimikament f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%). Din tista' tinhażen għal 48 siegħa f'temperatura ta' 30°C u għal sa perjodu ta' xahar fil-frigġ f'temperatura ta' bejn 2°C - 8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jaqgħu taħt ir-risponsabilità ta' min qed jagħmel użu mill-prodott u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C - 8°C sakemm id-dilwazzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u validati.

## 6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen il-kunjetti fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett(i) fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Avtozma huwa disponibbli f'kunnett (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (tal-lastku butyl) li fih 4 mL, 10 mL jew 20 mL ta' konċentrat. Daqsijiet tal-pakkett ta' kunnett wieħed u 4 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawżjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

### Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni qabel l-għoti

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari sa kemxejn opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frak viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Avtozma. Għall-boroż tal-infużjoni magħmula minn polyvinyl chloride (PVC), għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni li huma ħielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (ħielsa minn DEHP).

### Pazjenti b'RA, CRS ( $\geq 30$ kg) u COVID-19

Taħt kondizzjonijiet asettici iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Avtozma (0.4 mL/kg) għandu jingħibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infużjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

### Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

### Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS $\geq 30$ kg

Taħt kondizzjonijiet asettici iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 100 mL,

daq̃s il-volum ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Avtozma (**0.4 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infużjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

#### Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 50 mL, ugħali għall-volum tal-konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ (**0.6 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infużjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

#### Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) minn borża għall-infużjoni ta' 50 mL, ugħali għall-volum tal-konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ (**0.5 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infużjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

Avtozma huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/DATA TAL-AHHAR TIĠDID**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Frar 2025

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversa.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 162 mg ta' tocilizumab f'0.9 mL.

Tocilizumab huwa antikorp monoklonali anti-uman, rikombinanti u umanizzat tas-sottoklassi ta' immunoglobulini G1 (IgG1) immirat kontra r-riċetturi ta' interleukin- 6 li jinħall u li jeħel mal-membrana.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

*Polysorbate*

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 162 mg fiha 0.2 mg ta' polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra b'pH ta' 5.7 - 6.3 u ożmolalità ta' 280 - 340 mmol/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*)

Avtozma, flimkien ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għal

- trattament ta' artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva f'adulti li ma kinux ittrattati qabel b'MTX.
- trattament ta' RA attiva moderata sa severa f'pazjenti adulti li jew ma rrispondewx tajjeb, jew inkella kienu intolleranti, għal terapija preċedenti b'wieħed jew aktar mill-mediċini kontra r-rewmatizmu li jimmodifikaw il-marda (DMARDs - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) jew antagonisti tal-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF - *tumour necrosis factor*).

F'dawn il-pazjenti, f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija.

Avtozma ntwerha li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejjla permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata flimkien ma' methotrexate.

Artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament ta' artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*) attiva f'pazjenti b'età minn sena 'l fuq, li jkunu rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'NSAIDs u kortikosterojdi sistemiċi. Avtozma jista' jingħata bħala

monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament b'MTX ma jkunx xieraq) jew flimkien ma' MTX.

#### Artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)

Avtozma flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fil-minorenni (pJIA - *juvenile idiopathic polyarthritis*; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-rewmatizmu) f'pazjenti b'età minn sentejn 'il fuq, li rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'MTX. Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX ma jkunx xieraq.

#### Arterite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament ta' Artrite taċ-Ċelluli Ġganti (GCA - *Giant Cell Arteritis*) f'pazjenti adulti.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Il-formulazzjoni ta' tocilizumab SC tingħata permezz ta' siringa mimlija għal-lest b'apparat biex il-labra tkun sikura li jintużaw darba. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u / jew GCA.

L-ewwel injezzjoni għandha titwettaq taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw Avtozma huma stess biss jekk it-tabib jiddetermina li dan huwa xieraq u l-pazjent jew il- ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jaqblu li jsir segwitu mediku kif mehtieg u jkunu ġew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

Pazjenti li jibdlu minn terapija b'tocilizumab IV għal għoti SC għandhom jagħtu l-ewwel doża SC fil-hin tad-doża IV skedata li jmiss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Avtozma għandhom jingħataw Kartuna ta' Twissija għall-Pazjenti.

Għandu jiġi evalwat kemm huwa adegwat li l-pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jużaw il-medicina taħt il-ġilda d-dar u l-pazjenti jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex javżaw professjonist tal-kura tas-saħħa qabel jagħtu d-doża li jkun imiss jekk ikollhom sintomi ta' reazzjoni allergika. Il-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi serji (ara sezzjoni 4.4).

### Pożoloġija

#### RA

Il-pożoloġija rrakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa.

Hemm disponibbli informazzjoni limitata dwar pazjenti li jaqilbu minn formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' Avtozma għall-formulazzjoni ta' doża fissa għall-għoti taħt il-ġilda ta' Avtozma. Għandu jiġi segwit intervall ta' dożaġġ ta' darba kull ġimgħa.

Pazjenti li qed jaqilbu minn formulazzjoni għall-għoti fil-vini għall-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda għandhom jiehdu l-ewwel doża taħt il-ġilda tagħhom minflok id-doża fil-vini skedata li jmiss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

#### GCA

Il-pożoloġija rrakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqas bil-mod għax-xejn. Avtozma jista' jintuża waħdu wara li jitwaqqfu l-glukokortikoidi. Monoterapija ta' Avtozma m'għandiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti (ara 4.4.).

Abbażi tan-natura kronika ta' GCA, trattament lil hinn minn 52 ġimgħa għandu jiġi ggwidat mill-

attività tal-marda, id-diskrezzjoni tat-tabib, u l-għażla tal-pazjent.

#### RA u GCA

Aġġustamenti fid-doża minhabba anormalitajiet tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

| Valur tal- Laboratorju                                                             | Azzjoni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x l-Oghla<br>Limitu tan- Normali<br>(ULN - <i>Upper Limit of Normal</i> ) | Jekk xieraq biddel id-doża ta' DMARDs (RA) jew sustanzi immunomodulatorji (GCA) li qed jingħataw fl-istess waqt.<br><br>Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas il-frekwenza tad-doża ta' Avtozma għall-injezzjoni darba kull ġimagħtejn jew waqqaf Avtozma sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jergħu lura għan- normal.<br><br>Ibda mill-ġdid b'injezzjoni kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn, kif klinikament xieraq. |
| > 3 sa 5 x ULN                                                                     | Waqqaf l-għoti ta' Avtozma sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 x ULN.<br><br>Għal żidiet persistenti ta' > 3 x ULN, (ikkonfermati minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4), waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                                                                 |
| > 5 x ULN                                                                          | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) baxx

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) inqas minn  $2 \times 10^9/L$

| Valur tal- Laboratorju<br>(ċelluli x $10^9/L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                         | Ibqa' bl-istess doża.                                                                                                                                                                           |
| ANC 0.5 sa 1                                    | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br>Meta l-ANC jiżdied għal > $1 \times 10^9/L$ erga' ibda Avtozma b'dożaġġ kull ġimagħtejn u žid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq. |
| ANC < 0.5                                       | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                 |

- Għadd ta' plejtlits baxx

| Valur tal- Laboratorju<br>(ċelluli x $10^3/\mu L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                           | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br>Meta l-għadd tal-plejtlits jilhaq > $100 \times 10^3/\mu L$ erga' ibda l-għoti ta' Avtozma kull ġimagħtejn u žid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq. |
| < 50                                                | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                                    |

#### RA u GCA

##### *Doża maqbuża*

Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimgħa ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża maqbuża fil-ġurnata skedata li jmiss. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimagħtejn injezzjoni ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu

d-doża maqbuża immedjatament u d-doża li jmiss fil-ġurnata skedata li jmiss.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani:*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani b'età ta' > 65 sena.

#### *Indeboliment tal-kliwi:*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Avtozma ma kienx studjat f'pazjenti b'indebolimenti tal-kliwi sever (ara sezzjoni 5.2). F'dawn il-pazjenti l-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata mill-viċin.

#### *Indeboliment tal-fwied:*

Avtozma ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet tad-doża.

#### *Pazjenti pedjatriċi:*

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għall-ġħoti taħt il-ġilda ta' Avtozma fit-tfal mit-twelid sa inqas minn sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Bidla fid-doża għandha tkun ibbażata biss fuq bidla konsistenti fil-piż tal-ġisem tal-pazjent matul iż-żmien. Avtozma jista' jintuża waħdu jew flimkien ma' MTX.

#### *Pazjenti b'sJIA*

Il-pożoloġija rakkomandata f'pazjenti b'età ta' aktar minn sena hija ta' 162 mg taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg.

Il-pazjenti jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu Avtozma taħt il-ġilda.

#### *Pazjenti b'pJIA:*

Il-pożoloġija rakkomandata f'pazjenti b'età ta' aktar minn sentejn hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew 162 mg taħt il-ġilda darba kull 3 ġimgħat f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg.

### Aġġustamenti fid-doża minhabba anormalitajiet tal-laboratorju (sJIA u pJIA)

Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' medikazzjonijiet oħra li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi mmodifikata jew id-dożaġġ jitwaqqaf u d-dożaġġ ta' tocilizumab jiġi interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun ġiet evalwata. Peress li hemm ħafna kondizzjonijiet komorbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA jew pJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

| Valur tal- Laboratorju | Azzjoni                                                                                                                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x ULN         | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Għal zidiet persistenti f'din il-firxa, interrompi Avtozma sakemm ALT/AST jerġgħu lura għan-normal.        |
| > 3 x ULN sa 5x ULN    | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br><br>Interrompi d-dożaġġ ta' Avtozma sakemm < 3x ULN u segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal >1 sa 3x ULN. |

| Valur tal- Laboratorju | Azzjoni                                                                                                                                                                             |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 5x ULN               | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali. |

- Għadd assolut ta' newtrofili baxx (ANC - *absolute neutrophil count*)

| Valur tal- Laboratorju<br>(ċelluli x $10^9/L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                         | Żomm id-doża.                                                                                                                                                                   |
| ANC 0.5 sa 1                                    | Interrompi d-dożaġġ ta' Avtozma.<br>Meta l-ANC jiżdied għal > 1 x $10^9/L$ erga' ibda Avtozma.                                                                                  |
| ANC < 0.5                                       | Waqqaf Avtozma.<br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali. |

- Għadd ta' plejtlits baxx

| Valur tal- Laboratorju<br>(ċelluli x $10^3/\mu L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                           | Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt.<br>Interrompi d-dożaġġ ta' Avtozma.<br>Meta l-għadd ta' plejtlits ikun > 100 x $10^3/\mu L$ erga' ibda Avtozma. |
| < 50                                                | Waqqaf Avtozma.<br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.     |

Tnaqqis fil-frekwenza tad-dożaġġ ta' tocilizumab minhabba anormalitajiet tal-laboratorju ma ġiex studjat f'pazjenti b'sJIA jew pJIA.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' formulazzjoni għal taħt il-ġilda ta' Avtozma fi tfal b'kondizzjonijiet oħra li mhumiex sJIA jew pJIA għadhom ma ġewx determinati s'issa.

*Data* disponibbli bil-formulazzjoni IV tissuggerixxi li titjib kliniku huwa osservat fi żmien 12-il ġimgha mill-bidu tat-trattament b'tocilizumab. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent li ma juri l-ebda titjib f'dan iż-żmien.

#### Doża maqbuża

Jekk pazjent b'sJIA jaqbeż injezzjoni taħt il-ġilda ta' darba fil-ġimgha ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiehdu d-doża maqbuża fil-jum skedat li jmiss. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taħt il-ġilda ta' darba kull ġimagħtejn ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiehdu d-doża maqbuża immedjatement u jiehdu d-doża li jmiss fil-jum skedat li jmiss.

Jekk pazjent b'pJIA jaqbeż injezzjoni taħt il-ġilda ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jiehdu d-doża maqbuża malli jiftakru u jiehdu d-doża li jmiss fil-ħin skedat tas-soltu. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taħt il-ġilda ta' Avtozma b'aktar minn sebat ijiem mid-doża skedata jew ma jkunx ċert meta għandu jinjetta Avtozma, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Avtozma huwa għall-użu taħt il-ġilda.



Wara taħriġ xieraq fit-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Avtozma jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Il-kontenut kollu (0.9 mL) tas- siringa mimlija għal-lest għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rrakkomandati (addome, koxxa u l-parti ta' fuq tad-driegħ), għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jingħataw f'għatż, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuġġha, imbenġla, ħamra, iebsa, jew mhux intatta.

Is-siringa mimlija għal-lest m'għandhiex tithawwad.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' Avtozma f'siringa mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

Avtozma formulazzjoni għal taħt il-ġilda mhux maħsub biex jingħata fil-vini.

Avtozma formulazzjoni għal taħt il-ġilda mhux maħsub biex jingħata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

#### *Traċċabilità*

Sabiex titjieb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

#### *Infezzjonijiet*

Kienu rrapportati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8, Effetti mhux mixtieqa). Trattament b'Avtozma m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, l-għoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' Avtozma f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jerggħu jitfaċċaw jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet eżistenti (eż.) divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun li jistgħu jippredisponu lill-pazjenti għall-infezzjonijiet.

Huwa rrakkomandat li f'pazjenti li jirċievu sustanzi immunosoppressivi bħal Avtozma jkun hemm viġilanza sabiex infezzjonijiet serji jinstabu malajr kemm jista' jkun għax b'hekk is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni akuta jkunu jistgħu jitnaqqsu, minhabba soppressjoni ta' reattanti tal-fażi akuta. Meta pazjent jiġi vvalutat għall-infezzjoni potenzjali, għandhom jiġu kkunsidrati l-effetti ta' tocilizumab fuq il-proteina reattiva Ċ (CRP - *C-reactive protein*), newtrofili u sinjali u sintomi ta' infezzjoni. Il-pazjenti (li jinkludu tfal iżgħar b'sJIA jew pJIA li jistgħu jkunu inqas kapaċi jikkomunikaw is-sintomi tagħhom) u ġenituri/persuni li jieħdu ħsieb pazjenti b'sJIA jew pJIA, għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament meta jitfaċċaw xi sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni, sabiex tiġi assicurata valutazzjoni rapida u trattament xieraq.

#### *Tuberkulozi*

Kif irrakkomandat għal trattamenti bijoloġiċi oħra, il-pazjenti kollha għandhom jiġu eżaminati għal infezzjoni tat-tuberkulozi (TB - *tuberculosis*) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'Avtozma. Pazjenti b'TB li mhux attiva għandhom jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda Avtozma. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' tuberculin tal-ġilda u ta' testijiet tad-demem ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunokompromessi.

Il-pazjenti u l-ġenituri/persuni li jiehdu hsieb pazjenti b'sJIA jew pJIA għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk isseħħu sinjali/sintomi (eż., sogħla persistenti, irqurija żejda/telf ta' piż, deni ta' grad baxx) li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulosi waqt jew wara terapija b'Avtozma.

#### *Riattivazzjoni virali*

Riattivazzjoni virali (eż. virus tal-epatite B) kienet irrappurtata b'terapija bijoloġiċi għall-RA. Fi studji kliniċi b'tocilizumab, kienu esklużi pazjenti li kellhom riżultat pożittiv għall-epatite.

#### *Komplikazzjonijiet ta' divertikulite*

Avvenimenti ta' perforazzjonijiet tad-divertikuli bħala komplikazzjonijiet tad-divertikulite kienu rrappurtati b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Avtozma għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi storja preċedenti ta' ulċerazzjoni fl-intestini jew divertikulite. Pazjenti li jkollhom sintomi li juru potenzjal ta' komplikazzjoni ta' divertikulite, bħal uġiġħ addominali, emorraġija u/jew bidla mhux spjegata fl-abitudni tal-ippurgar bid-deni għandhom jiġu evalwati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

#### *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrappurtati b'rabta ma' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'Avtozma, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva, l-ġhoti ta' Avtozma għandu jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u Avtozma għandu jitwaqqaf għal kollox.

#### *Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied*

Trattament b'tocilizumab, speċjalment meta jingħata flimkien ma' MTX, jista' jkun assoċjat ma' żidiet fit-transaminases tal-fwied, għalhekk, għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat it-trattament ta' pazjenti b'mard attiv tal-fwied jew b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### *Tossiċità fil-fwied*

Ġew irrappurtati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti hfief u moderati fil-livelli ta' transaminases tal-fwied ikkawżati mit-trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet kienet osservata meta mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) intużaw flimkien ma' tocilizumab. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet oħra tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-bilirubina.

Hsara serja fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, inklużi insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite u suffejra, ġew osservati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Hsara serja fil-fwied seħħet minn ġimagħtejn sa aktar minn 5 snin wara l-bidu ta' tocilizumab. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu għajjnuna medika minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' hsara fil-fwied.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'Avtozma f'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta'  $> 1.5 \times \text{ULN}$ . F'pazjenti b'ALT jew AST fil-linja bażi ta'  $> 5 \times \text{ULN}$ , it-trattament mhuwiex rakkomandat.

F'pazjenti b'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimġhat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimġha minn hemm 'l quddiem. Għall-modifikazzjonijiet irrakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' Avtozma, ibbażati fuq il-livelli ta' tansaminases ara sezzjoni 4.2. Għal żidiet ta' ALT jew AST ta'  $> 3-5 \times \text{ULN}$ , trattament b'Avtozma għandu jitwaqqaf.

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi*

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits seħħ wara trattament b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm żieda fir-riskju ta' newtropenija f'pazjenti li qabel kienu

trattati b'antagonist ta' TNF.

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'ANC inqas minn  $2 \times 10^9/L$ . Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'Avtozma f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taħt  $100 \times 10^3/\mu L$ ). F'pazjenti li jiżviluppaw ANC ta'  $< 0.5 \times 10^9/L$  jew għadd ta' plejtlits ta'  $< 50 \times 10^3/\mu L$ , it-tkomplija tat- trattament mhuwiex rakkomandat.

Newtopenija severa tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' infezzjonijiet serji, għalkemm sal-lum ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni ċara bejn tnaqqis fin-newtrofili u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji fil-provi kliniċi b'tocilizumab.

F'pazjenti b'RA u GCA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati 4 sa 8 gimgħat wara li tinbeda t-terapija u minn hemm 'il quddiem skont il-prattika klinika standard. Għall-modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża bbażati fuq ANC u l-għadd tal-plejtlits, ara sezzjoni 4.2.

F'pazjenti b'sJIA u pJIA, newtrofili u plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati fil-ħin tat-tieni għoti u wara dan skont Prattika klinika tajba (ara sezzjoni 4.2).

#### *Parametri tal-lipidi*

F'pazjenti trattati b'tocilizumab kienu osservati żidiet fil-parametri tal-lipidi inkluż kolesterol totali, lipoproteina ta' densità baxxa (LDL - *low-density lipoprotein*), lipoproteina ta' densità għolja (HDL - *high-density lipoprotein*) u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti, ma kien hemm l-ebda żieda fl-indiċi aterogeniċi, u żidiet fil-kolesterol totali rrispondew għat-trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

Fil-pazjenti kollha, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu stmati 4 sa 8 gimgħat wara li tinbeda t-terapija b'Avtozma. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi lokali għall-immaniġġjar tal-iperlipidimja.

#### *Disturbi newroloġiċi*

It-tobba għandhom joqghodu attenti għal sintomi li potenzjalment juru bidu għdid ta' mard li jikkawża t-telf ta' majelin ċentrali. Fil-preżent il-potenzjal ta' Avtozma li jikkawża telf ta' majelin ċentrali mhux magħruf.

#### *Tumuri malinni*

Ir-riskju ta' tumuri malinni jiżdied f'pazjenti b'RA. Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni.

#### *Tilqim*

Vaċċini ħajjin u dawk bil-virus attenwat m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Avtozma peress li s-sigurtà klinika ma gietx stabbilita. Fi studju randomised open-label, pazjenti adulti b'RA trattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaċi jibnu rispons effettiv kemm għall-vaċċin ta' 23-valent pneumococcal polysaccharide kif ukoll għal dak tat-tossina tat-tetnu u dan kien komparabbli mar-rispons osservat f'pazjenti fuq MTX biss. Huwa irrakkomandat li l-pazjenti kollha speċjalment pazjenti pedjatriċi jew anzjani, ikun ingħatalhom it-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel tinbeda terapija b'Avtozma. L-intervall bejn tilqim ħaj u l-bidu ta' terapija b'Avtozma għandu jkun skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim rigward sustanzi immunosoppressivi.

#### *Riskju kardjovaskulari*

Pazjenti b'RA għandhom riskju oghla ta' mard kardjovaskulari u l-fatturi ta' riskju (eż. pressjoni għolja, iperlipidimja) għandhom ikunu mmaniġġjati bħala parti mit-trattament standard regolari.

#### *Taħlita ma' antagonisti ta' TNF*

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Avtozma ma' antagonisti ta' TNF jew trattament bijoloġiku ieħor għal pazjenti b'RA. Avtozma mhux irrakkomandat biex jintuża ma' sustanzi bijoloġiċi oħra.

## GCA

Monoterapija ta' Avtozma m'għandiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti peress li ma gietx stabbilita l-effikaċja f'dan l-ambjent. Il-glukokortikoidi għandhom jingħataw skont il-għudizzju mediku u l-linji gwida dwar il-prattika.

## sJIA

Sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi (MAS - *macrophage activation syndrome*) huwa disturb serju ta' periklu għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'sJIA. Fil-provi kliniċi, tocilizumab ma ġiex studjat f'pazjenti waqt episodju ta' MAS attiv.

## Eċċipjenti b'effett magħruf

### *Polysorbate*

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 162 mg fiha 0.2 mg ta' polysorbate 80.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Il-pazjenti li għandhom allergija għal polysorbate m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

L-ġhoti ta' doża waħda ta' 10 mg/kg Avtozma flimkien ma' 10-25 mg MTX darba fil-ġimgħa ma kellu l-ebda effett ta' sinifikanza klinika fuq l-esponiment għal MTX.

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett ta' MTX, medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab f'pazjenti b'RA. F'pazjenti b'GCA ma kien osservat l-ebda effett ta' doża kumulattiva ta' kortikosteroidi fuq l-esponiment għal tocilizumab.

L-espressjoni tal-enzimi CYP450 tal-fwied hija soppressa minn ċitokini, bħal IL-6, li jstimulaw infjammazzjoni kronika. Għalhekk, l-espressjoni ta' CYP450 tista' titreġġa' lura meta tinbeda terapija b'inibitur qawwi ta' ċitokin bħal Avtozma.

Studji *in vitro* b'epatociti umani kkolturati wrew li IL-6 ikkawża tnaqqis fl-espressjoni tal-enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4. Tocilizumab jinnormalizza l-espressjoni ta' dawn l-enzimi.

Fi studju f'pazjenti b'RA, l-livelli ta' simvastatin (CYP3A4) naqsu b'57% ġimgħa wara doża waħda ta' tocilizumab, għal-livell simili għal, jew kemmxejn oghla minn dawk osservati f'individwi f'saħħithom.

Meta tinbeda jew titwaqqaf terapija b'tocilizumab, pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali li huma aġġustati individwalment u huma metabolizzati permezz ta' CYP450 3A4, 1A2 jew 2C9 (eż. methylprednisolone, dexamethasone, (bil-possibbiltà ta' sindrome ta' rtirar ta' glukokortikoidi orali), atorvastatin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, theophylline, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin, jew benzodiazepines) għandhom jiġu immonitorjati peress li d-doża jista' jkollhom bżonn li jiżdiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-*half-life* ( $t_{1/2}$ ) tal-eliminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jippersisti għal ħafna ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara t-trattament.

### Tqala

M'hemmx *data* adegwata dwar l-użu ta' Avtozma f'nisa tqal. Studji f'animali urew riskju akbar ta' korrimment/mewt tal-embriju-fetu b'doża għolja (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

Avtozma m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm bżonn ċar.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk tocilizumab jigix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tnehhija ta' Avtozma fil-ħalib ma gietx studjata fl-animali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'Avtozma wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'Avtozma għall-omm.

### Fertilità

*Data* mhux klinika disponibbli ma tissuggerixxi effett fuq il-fertilità waqt trattament b'Avtozma.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Tocilizumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8, sturdament).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ġej minn 4 510 pazjenti esposti għal tocilizumab fi provi kliniċi; il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu qed jiehdu sehem fi studji dwar RA fl-adulti (n=4 009), filwaqt li l-esperjenza li jifdal ġejja minn studji dwar GCA (n=149), pJIA (n=240) u sJIA (n=112). Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab tul dawn l-indikazzjonijiet jibqa' simili u mhux differenzjat.

L-aktar Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina (ADRs - *Adverse Drug Reactions*) irrappurtati b'mod komuni kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġiġh ta' ras, pressjoni għolja u zieda ta' ALT.

L-aktar ADRs serji kienu infezzjonijiet serji, komplikazzjonijiet tad-divertikulite, u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

ADRs minn provi kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tocilizumab ibbażati fuq rapporti ta' każijiet spontani, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' studju mingħajr intervent huma elenkati f'Tabella 1 u huma ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\,000$  sa  $< 1/100$ ), rari, ( $\geq 1/10\,000$  sa  $< 1/1\,000$ ) jew rari ħafna ( $< 1/10\,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Lista ta' ADRs li jseħħu f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab.

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA | Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti |                                                              |               |      |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|------|
|                                       | Komuni Hafna                                    | Komuni                                                       | Mhux komuni   | Rari |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet    | Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq  | Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster | Divertikulite |      |

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA                 | Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti |                                                                              |                              |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Komuni Hafna                                    | Komuni                                                                       | Mhux komuni                  | Rari                                                                                             |
| Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika             |                                                 | Lewkopenija, Newtrofenija, Ipfibrinogenimja                                  |                              |                                                                                                  |
| Disturbi fis-sistema immuni                            |                                                 |                                                                              |                              | Anafilassi (fatali) <sup>1, 2, 3</sup>                                                           |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja                      |                                                 |                                                                              | Ipotirojdiżmu                |                                                                                                  |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni               | Iperkolesterolimja*                             |                                                                              | Ipertrigliceridemija         |                                                                                                  |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           |                                                 | Ugħigh ta' ras, Sturdament                                                   |                              |                                                                                                  |
| Disturbi fl-għajnejn                                   |                                                 | Konguntivite                                                                 |                              |                                                                                                  |
| Disturbi vaskulari                                     |                                                 | Pressjoni għolja                                                             |                              |                                                                                                  |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali         |                                                 | Sogħla, Qtugħ ta' nifs                                                       |                              |                                                                                                  |
| Disturbi gastro-intestinali                            |                                                 | Ugħigh addominali, Ulċeri fil-halq, Gastrite                                 | Stomatite, Ulċera fl-istonku |                                                                                                  |
| Disturbi fil- fwied u fil- marrara                     |                                                 |                                                                              |                              | Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffeġra, Rari hafna: Insufficjenza tal- fwied |
| Disturbi fil- ġilda u fit- tessuti ta' taħt il-ġilda   |                                                 | Raxx, Hakk, Urtikarja                                                        |                              | Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>3</sup>                                                        |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             |                                                 |                                                                              | Nefrolitjażi                 |                                                                                                  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni                | Edima periferali, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva                        |                              |                                                                                                  |
| Investigazzjonijiet                                    |                                                 | Żieda ta' transaminases epatiċi, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali* |                              |                                                                                                  |

\* Jinkludu żidiet miġbura bhala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taħt)

<sup>1</sup> Ara sezzjoni 4.3

<sup>2</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>3</sup> Din ir-reazzjoni avversa għet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma għetx osservata fi provi kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata bhala l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% ikkalkulat abbażi tan-numru totali ta' pazjenti esposti għal TCZ fil-provi kliniċi.

### Użu għal taħt il-ġilda

## **RA**

Is-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda f'RA tinkludi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab 162 mg mogħti kull ġimgħa kontra 8 mg/kg fil-vini f'1262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċeew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunoġeniċità osservati għal tocilizumab mogħti taht il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab fil-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oġħla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taht il-ġilda fil-gruppi ta' għoti fil-vini.

### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Waqt il-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur, f'SC-I, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 10.1% (64/631) u 2.4% (15/631) għall-injezzjonijiet ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab taht il-ġilda u placebo taht il-ġilda (grupp ta' għoti fil-vina), rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluz eritema, ħakk, uġiġħ u ematoma) kienu ta' severità ħafifa sa moderata. Il-maġġoranza għaddew mingħajr l-ebda trattament u hadd ma kellu bżonn iwaqqaf il-medicina.

### *Anormalitajiet ematoloġiċi:*

#### *Newtrofili*

Waqt il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  seħħ f'2.9% tal-pazjenti fuq id-doża taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

Ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn it-tnaqqis fin-newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji.

#### *Plejtli*

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, l-ebda wiehed mill-pazjenti fuq id-doża SC ta' kull ġimgħa ma kellu tnaqqis fl-għadd tal-plejtli għal  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

#### *Żieda fit-transaminase tal-fwied*

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  seħħet f'6.5% u f'1.4% tal-pazjenti, rispettivament fuq doża taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

#### *Parametri tal-lipidi*

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, 19% tal-pazjenti kellhom elevazzjonijiet sostnuti fil-kolesterol totali ta'  $> 6.2 \text{ mmol/L}$  (240 mg/dL), b'9% kellhom żieda sostnuta fl-LDL għal  $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$  (160 mg/dL) fuq id-doża taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

## **sJIA (SC)**

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda kien evalwat f'51 pazjent pedjatriku (b'età minn sena sa 17-il sena) b'sJIA. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA (ara s-sezzjoni Effetti Mhux Mixtieqa hawn fuq).

### *Infezzjonijiet*

Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA trattati b'tocilizumab SC kienet komparabbli ma' pazjenti b'sJIA trattati b'tocilizumab IV.

### *Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni (ISRs - Injection Site Reactions)*

Fl-Istudju SC (WA28118), total ta' 41.2% (21/51) tal-pazjenti b'sJIA kellhom ISRs għal tocilizumab SC. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, ħakk, uġiġħ, u nefħa fis-sit tal-injezzjoni. Il-maġġoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda pazjent ma kien jeħtieġ l-irtirar mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

#### *Anormalitajiet tal-Laboratorju*

Fl-Istudju SC open-label ta' 52 ġimgha (WA28118), sehh tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu għal taht  $1 \times 10^9/L$  fi 23.5% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC. Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits għal taht  $100 \times 10^3/\mu L$  sehh fi 2% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC. Żieda fl-ALT jew l-AST għal  $\geq 3 \times ULN$  sehh fi 9.8% u 4.0% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC, rispettivament.

#### *Parametri tal-lipidi*

Fl-Istudju SC open-label ta' 52 ġimgha (WA28118), 23.4% u 35.4% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130$  mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200$  mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

#### **pJIA (SC)**

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda kien evalwat ukoll fi 52 pazjent pedjatriku b'pJIA. L-esponiment totali tal-pazjent għal tocilizumab fil-popolazzjoni b'pJIA ta' esponiment shih kien ta' 184.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab IV u 50.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab SC. B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'pJIA kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab bl-eċċezzjoni ta' ISRs (ara Tabella 1). Frekwenza oghla ta' pazjenti b'pJIA kellhom ISRs wara injezzjonijiet ta' tocilizumab SC meta mqabbla ma' RA fl-adulti.

#### *Infezzjonijiet*

Fl-istudju dwar tocilizumab SC, ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab SC kienet komparabbli ma' pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab IV.

#### *Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni*

Total ta' 28.8% (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs għal tocilizumab SC. Dawn l-ISRs sehhew f'44% tal-pazjenti ta'  $\geq 30$  kg meta mqabbla ma' 14.8% tal-pazjenti taht it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, uġiġh u ħakk. L-ISRs kollha rrapportati kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet tehtieg l-irtirar tal-pazjent mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

#### *Anormalitajiet tal-Laboratorju*

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' esponiment shih għal tocilizumab, sehh tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu taht  $1 \times 10^9/L$  fi 15.4% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC. Żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3 \times ULN$  sehh fi 9.6% u 3.8% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'tocilizumab SC ma kellu tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits għal  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

#### *Parametri tal-lipidi*

Fl-Istudju SC, 14.3% u 12.8% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130$  mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200$  mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

#### **GCA (SC)**

Is-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda ġiet studjata fi studju wiehed ta' Fażi III (WA28119) b'251 pazjent b'GCA. It-tul totali ta' snin ta' pazjent fil-popolazzjoni ta' esponiment shih għal tocilizumab kien ta' 138.5 snin ta' pazjent matul il-fażi ta' 12-il xahar, *double blind* u bil-plaċebo bħala kontroll tal-istudju. Il-profil ta' sigurtà globali osservat fil-gruppi ta' trattament ta' tocilizumab kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab (ara Tabella 1).

#### *Infezzjonijiet*

Ir-rata ta' avvenimenti ta' infezzjoni/infezzjoni serja kienet ibbilanċjata bejn il-grupp ta' tocilizumab kull ġimgha (200.2/9.7 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent) kontra l-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn (156.0/4.2 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent) u plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn (210.2/12.5 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent).

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*



Fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa, total ta' 6% (6/100) tal-pazjenti rappurtaw reazzjoni avversa li ssehhiet fis-sit tal-injezzjoni taht il-ġilda. Ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni bhala avveniment avvers serju jew li jehtieg twaqqif tat-trattament.

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi:*

##### *Newtrofili*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika b'kontrolli ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, tnaqqis fl-ġhadd ta' newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  sehh f'4% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa. Dan ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ġhax-xejn.

##### *Plejlits*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika b'kontrolli ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, pazjent wiehed (1%, 1/100) fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa kellu okkorrenza waħda temporanja ta' tnaqqis fl-ġhadd tal-plejlits għal  $<100 \times 10^3/\mu L$  mingħajr avvenimenti ta' fsada assoċjati. Tnaqqis fl-ġhadd tal-plejlits għal inqas minn  $100 \times 10^3/\mu L$  ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ġhax-xejn.

##### *Židiet ta' transaminase tal-fwied*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, žieda fl-ALT ta'  $\geq 3 \times ULN$  sehhiet fi 3% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel ma' 2% fil-grupp ta' placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod ġhax-xejn u l-ebda pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod ġhax-xejn. Žieda fl-AST ta'  $> 3 ULN$  sehhiet f'1% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa, meta mqabbla mal-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ġhax-xejn.

##### *Parametri tal-lipidi*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika b'kontrolli ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, 34% tal-pazjenti kellhom židiet sostnuti fil-kolesterol totali ta'  $> 6.2 \text{ mmol/L}$  (240 mg/dL), bi 15% li kellhom žieda sostnuta f'LDL għal  $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$  (160 mg/dL) fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa.

##### *Użu fil-vini*

##### **RA**

Is-sigurtà ta' tocilizumab kienet studjata f'5 provi kkontrollati *double-blind* ta' Fażi III u l-perjodi ta' estensjoni tagħhom.

Il-popolazzjoni ta' kontroll *shih* tinkludi l-pazjenti kollha mill-fażijiet *double-blind* ta' kull studju ewlieni mir-*randomisation* sal-ewwel bidla fil-kors ta' trattament, jew sa meta jkun għaddew sentejn. Il-perjodu ta' kontroll f'4 mill-istudji kien ta' 6 xhur u fi studju wiehed kien sa sentejn. Fl-istudji *double-blind* ikkontrollati, 774 pazjent irċewew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent irċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX/DMARDs oħrajn u 288 pazjent irċewew monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' esponiment *shih* tinkludi l-pazjenti kollha li rċewew mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perjodu ta' kontroll *double-blind* jew fil-fażi ta' estensjoni *open label* fl-istudji. Mill-4009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3577 irċewew trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3296 għal mill-inqas sena; 2806 irċewew trattament għal mill-inqas sentejn u 1222 għal 3 snin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Infezzjonijiet*

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha rappurtati b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' trattament b'DMARDs kienet ta' 127 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbla ma' 112-il avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet b'tocilizumab kienet

ta' 108 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent.

Fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata ta' infezzjonijiet serji b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs kienet ta' 5.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent meta mqabbla ma' 3.9 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fl-istudju ta' monoterapija, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 3.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' tocilizumab u 1.5 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' MTX.

Fil-popolazzjoni ta' esponiment shih, ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 4.7 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent. Infezzjonijiet serji li ġew irrappurtati, uħud b'riżultat fatali, kienu jinkludu pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Ġew irrappurtati wkoll każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

#### *Marda tal-interstizju tal-pulmun*

Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet. Wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (inkluż pulmonite u fibrozi pulmonari), li wħud minnhom kellhom riżultati fatali.

#### *Perforazzjoni gastro-intestinali*

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija ta' tocilizumab. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. Rapporti ta' perforazzjoni gastro-intestinali dwar tocilizumab kienu rrappurtati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastro-intestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

#### *Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti magħżula li jseħhu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) kienu rrappurtati minn 6.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD u f'5.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARD. Avvenimenti rrappurtati waqt l-infużjoni fil-biċċa l-kbira kienu episodji ta' pressjoni għolja; avvenimenti rrappurtati fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni kienu uġigh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn l-avvenimenti ma llimitawx it-trattament.

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (iseħhu f'total ta' 6/3 778 pazjent, 0.2%) kienet diversi drabi oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament, kienu rrappurtati f'total ta' 13 minn 3 778 pazjent (0.3%) ittrattat b'tocilizumab waqt l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq waqt trattament b'tocilizumab fil-vini (ara sezzjoni 4.4).

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi:*

##### *Newtrofili*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  seħh f'3.4% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' < 0.1% tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Madwar nofs il-pazjenti li żviluppaw ANC ta' <  $1 \times 10^9/L$  għamlu hekk fi żmien 8 ġimgħat wara li bdiet it-terapija. Tnaqqis taħt  $0.5 \times 10^9/L$  kienu rrappurtati f'0.3% tal-pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs. Kienu rrappurtati infezzjonijiet flimkien ma' newtropenija.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

##### *Plejtlits*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits taħt  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  seħħ f' 1.7% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' <1% fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Dan it-tnaqqis seħħ mingħajr avvenimenti ta' fsada fl-istess waqt.

Waq t il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esoniment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti rari ħafna ta' panċitopenija.

#### *Židiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied*

Waq t il-provi kkontrollati ta' 6 xhur židiet temporanji fl-ALT/AST ta'  $> 3 \times \text{ULN}$  kienu osservati f' 2.1% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg meta mqabbla ma' 4.9% tal-pazjenti fuq MTX u f' 6.5% tal-pazjenti li rċew 8 mg/kg tocilizumab flimkien ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5% tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs.

Iż-żieda ta' mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenza oġġla ta' dawn iż-żidiet. Židiet ta' ALT/AST ta'  $> 5 \times \text{ULN}$  kienu osservati f' 0.7% tal-pazjenti fuq tocilizumab bħala monoterapija u f' 1.4% tal-pazjenti fuq tocilizumab flimkien ma' DMARD, fejn il-maġġoranza tagħhom twaqqfilhom it-trattament ta' tocilizumab b'mod permanenti. Waqt il-perjodu *double-blind* u kkontrollat, l-inċidenza ta' bilirubina indiretta oġġla mil-limitu ta' fuq tan-normal, miġbura bħala parametru ta' rutina tal-laboratorju, kienet ta' 6.2% f' pazjenti trattati b' 8 mg/kg tocilizumab + DMARD. Total ta' 5.8% tal-pazjenti kellhom žieda ta' bilirubina indiretta ta'  $> 1$  sa  $2 \times \text{ULN}$  u 0.4% kellhom žieda ta'  $> 2 \times \text{ULN}$ .

Waq t il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esoniment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni fl-ALT/AST baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Parametri tal-lipidi*

Waq t il-provi kkontrollati ta' 6 xhur kienu rrapportati b'mod komuni židiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesterol totali, trigliċeridi, kolesterol LDL, u/jew kolesterol HDL. B'monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju kien osservat li madwar 24% tal-pazjenti li kienu qed jirċiewu tocilizumab fil-provi kliniċi kellhom židiet sostenuti fil-kolesterol totali ta'  $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$ , bi 15% li kellhom žieda sostenuta f' LDL għal  $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$ . Židiet fil-parametri tal-lipidi rrispondew għat-trattament b'sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

Waq t il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esoniment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni fil-parametri tal-lipidi baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Tumuri malinni*

M'hemmx biżżejjed data klinika biex tiġi stmata l-inċidenza potenzjali ta' tumuri malinni wara esponiment għal tocilizumab. Valutazzjonijiet ta' sigurtà fit-tul għadhom sejrin.

#### *Reazzjonijiet tal-gilda*

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti rari tas-Sindrome ta' Stevens-Johnson.

#### Immunogeniċità

Antikorpi kontra tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew l-avvenimenti avversi.

#### Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Hemm *data* limitata disponibbli dwar doża eċċessiva ta' tocilizumab. Kien irrappurtat każ wiehed ta' doża eċċessiva aċċidentali fejn pazjent b'majeloma multipla rċieva doża waħda ta' 40 mg/kg mogħtija fil-vini. Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi.

Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera f'saħħithom li rċewew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm kienet osservata newtropenija li tillimita d-doża.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressivi, Inibituri ta' interleukin; Kodiċi ATC: L04AC07.

Avtozma huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tocilizumab jintrabat b'mod speċifiku mar-riċetturi ta' IL-6, kemm dawk li huma solubbli kif ukoll dawk li huma marbutin mal-membrana (sIL-6R u mIL-6R). Intwera li tocilizumab jinibixxi s-sinjalar medjat minn sIL-6R u mIL-6R. IL-6 huwa ċitokin pro-infjammatorju b'aktar minn effett wiehed magħmul minn hafna tipi ta' ċelluli fosthom ċelluli T u B, monoċiti u fibroblasti. IL-6 huwa involut f'diversi proċessi fiżjoloġiċi bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, induzzjoni tas-sekrezzjoni ta' immunoglobulini, induzzjoni ta' sintesi ta' proteini tal-fwied ta' fażi akuta u stimolazzjoni ta' emopoesi. IL-6 kien implikat fil-patoġenesi tal-mard inkluz mard infjammatorju, osteoporożi u neoplażja.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fi studji klinici b'tocilizumab, kien osservat tnaqqis rapidu f'CRP, fir-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritroċiti (ESR - *erythrocyte sedimentation rate*), f'amyloid A fis-serum (SAA - *serum amyloid A*) u fibrinoġen. Konsistenti mal-effett fuq is-sustanzi li jiehdu parti fir-reazzjoni tal-fażi akuta, trattament b'tocilizumab kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-firxa normali. Kienu osservati żidiet fil-livelli tal-emoglobina, minħabba li tocilizumab inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżdied id-disponibilità tal-ħadid. F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-firxa normali kien osservat mit-2 ġimgha, bit-tnaqqis miżmum waqt it-trattament.

Fl-istudju kliniku dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet żgħar fil-konċentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'doži minn 2 sa 28 mg/kg fil-vini u 81 sa 162 mg taħt il-ġilda, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell jumejn sa ħamest ijiem wara l-ġhoti. Wara dan, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja bażi b'mod dipendenti mid-doża.

Il-pazjenti wrew tnaqqis simili (għall-individwi f'saħħithom) fl-għadd assolut ta' newtrofili wara l-ġhoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

#### Użu għal taħt il-ġilda

#### **RA**

#### Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' għoti taħt il-ġilda ta' tocilizumab biex itaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA u r-rispons radjografiku, kienet evalwata f'żewġ studji randomised, *double-blind*, ikkontrollati u b'aktar minn ċentru wiehed. Għal studju I (SC-I), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' >18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 4 ġogi juġgħu u 4 ġogi minfuħin fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha rċewew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Għal

studju II (SC-II), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' >18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 8 ġogi juġġu u 6 ġogi minfuhin fil-linja bażi

Bidla minn 8 mg/kg fil-vini darba kull 4 ġimgħat għal 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa, se tbiddel l-esponiment fil-pazjent. Il-firxa tvarja skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (tiżdied f'pazjenti b'piż tal-ġisem baxx u tonqos f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli) iżda r-riżultat kliniku huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti ttrattati fil-vini.

### Rispons kliniku

Studju SC-I ivvaluta pazjenti b'RA attiva modetata sa severa li kellhom rispons kliniku inadegwat għat-terapija reumatoloġika eżistenti tagħhom, inkluż DMARD(s) wiehed jew aktar fejn madwar 20% kellhom storja ta' rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur ta' TNF wiehed. F'SC-I, 1,262 pazjent kienu randomized 1:1 biex jirċievu tocilizumab taħt il-ġilda 162 mg kull ġimgħa jew tocilizumab 8 mg/kg fil-vini kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARD(s) mhux bijoloġiċi. Il-punt finali primarju fl-istudju kien id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR20 f'ġimgħa 24. Ir-riżultati minn studju SC-I huma murija f'Tabella 2.

Tabella 2. Risponsi ta' ACR fi Studju SC-I (% ta' pazjenti) f'Ġimgħa 24

|                                  | SC-I <sup>a</sup>                                |                                    |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                  | TCZ SC 162 mg<br>kull ġimgħa<br>+ DMARD<br>N=558 | TCZ IV 8 mg/kg<br>+ DMARD<br>N=537 |
| ACR20 Ġimgħa 24                  | 69.4%                                            | 73.4%                              |
| Differenza miżgħuna (CI ta' 95%) | -4.0 (-9.2, 1.2)                                 |                                    |
| ACR50 Ġimgħa 24                  | 47.0%                                            | 48.6%                              |
| Differenza miżgħuna (CI ta' 95%) | -1.8 (-7.5, 4.0)                                 |                                    |
| ACR70 Ġimgħa 24                  | 24.0%                                            | 27.9%                              |
| Differenza miżgħuna (CI ta' 95%) | -3.8 (-9.0, 1.3)                                 |                                    |

TCZ = tocilizumab

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

Pazjenti fl-istudju SC-I kellhom Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28) medju fil-linja bażi ta' 6.6 u 6.7 fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda u fil-vini, rispettivament. F'ġimgħa 24, kien osservat tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi (titjib medju) ta' 3.5 fiż-żewġ gruppi ta' trattament, u proporzjon komparabbli ta' pazjenti kienu kisbu DAS28 ta' remissjoni klinika (DAS28 < 2.6) fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda (38.4%) u fil-vini (36.9%).

### Rispons radjografiku

Ir-rispons radjografiku ta' għoti taħt il-ġilda ta' tocilizumab kien evalwat fi studju *double-blind*, ikkontrollat, f'aktar minn ċentru wiehed f'pazjenti b'RA attiva (SC-II). Studju SC-II ivvaluta pazjenti b'RA attiva moderata sa severa li kellhom rispons kliniku inadegwat għat-terapija reumatoloġika eżistenti tagħhom, inkluż DMARD(s) wiehed jew aktar fejn madwar 20% kellhom storja ta' rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur ta' TNF wiehed. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' >18-il sena b'RA attiva ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 8 ġogi juġġu u 6 ġogi minfuhin fil-linja bażi. F'SC-II, 656 pazjent kienu randomised 2:1 għal tocilizumab 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa jew placebo, flimkien ma' DMARD(s) mhux bijoloġiċi.

Fi studju SC-II, l-inibizzjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjografiku u mfissra bħala bidla mil-linja bażi fil-punteġġ Sharp totali medju (mTSS - *mean total Sharp score*) modifikat skont van der Heijde. F'ġimgħa 24, intweriet inibizzjoni ta' ħsara strutturali, bi progressjoni radjografika inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab taħt il-ġilda meta mqabbel mal-placebo (mTSS medju ta' 0.62 kontra 1.23, p=0.0149 (van Elteren). Dawn ir-riżultati

huma konsistenti ma' dawk osservati f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab fil-vini.

Fi studju SC-II, f'gimgha 24 kien hemm ACR20 ta' 60.9%, ACR50 ta' 39.8% u ACR70 ta' 19.7% għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimagħtejn kontra ACR20 ta' 31.5%, ACR50 ta' 12.3% u ACR70 ta' 5.0% ta' placebo. Il-pazjenti kellhom DAS28 medja fil-linja bażi ta' 6.7 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.6 fil-grupp tal-placebo. F'gimgha 24, kien osservat tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi ta' 3.1 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 1.7 fil-grupp tal-placebo, u għal DAS28 ta' < 2.6, 32.0% kienu osservati fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u 4.0% fil-grupp tal-placebo.

#### *Riżultati relatati mas-saħħa u mal-kwalità tal-ħajja*

Fi studju SC-I, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien ta' 0.6 kemm fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda kif ukoll fil-grupp ta' għoti fil-vini. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'gimgha 24 (bidla mil-linja bażi ta'  $\geq 0.3$  unità) kien ukoll komparabbli fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda (65.2%) kontra għoti fil-vini (67.4%), b'differenza miżgħuna fi proporzjonijiet ta' - 2.3% (CI ta' 95% - 8.1, 3.4). Għal SF-36, il-bidla medja mil-linja bażi f'gimgha 24 fil-punteġġ tal-komponent mentali kienet ta' 6.22 għall-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.54 għall-grupp ta' għoti fil-vini, u għall-punteġġ tal-komponent fiżiku kienet ukoll simili b'9.49 għall-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u 9.65 għall-grupp ta' għoti fil-vini.

Fi studju SC-II, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien oġġla b'mod sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (0.4) kontra placebo (0.3). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'gimgha 24 (bidla mil-linja bażi ta'  $\geq 0.3$  unità) kien oġġla għal tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (58%) kontra placebo (46.8%). SF-36 (bidla medja fil-punteġġi tal-komponent mentali u fiżiku) kien oġġla b'mod sinifikanti bil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda (6.5 u 5.3) kontra placebo (3.8 u 2.9).

#### **sJIA (SC)**

##### **Effikaċja Klinika**

Studju ta' 52 ġimgha, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà (WA28118) twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża SC xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli għall-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċevew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg (n=26) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimgha (QW - *every week*) u pazjenti li kienu jiżnu taħt it-30 kg (n=25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 10 ijiem (Q10D - *every 10 days*; n=8) jew kull ġimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*; n=17) għal 52 ġimgha. Minn dawn li 51 pazjent, 26 (51%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 25 (49%) kienu qed jirċievu tocilizumab IV u qalbu għal tocilizumab SC fil-linja bażi.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab SC tejjeb il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja li kienu jinkludu l-Punteġġ tal-Attività tal-Marda ta' Artrite fil-Minorenni (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu TCZ qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'tocilizumab IV għal tocilizumab SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u  $\geq 30$  kg).

#### **pJIA (SC)**

Studju ta' 52 ġimgha, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, dwar il-PK-PD u s-sigurtà twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża taħt il-ġilda xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli għall-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċevew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 27) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 3 ġimghat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 ġimgha. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 15 (29%) kienu qed jirċievu tocilizumab IV u qalbu għal tocilizumab SC fil-linja bażi.

Il-korsijiet ta' tocilizumab SC ta' 162 mg Q3W għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg u ta' 162 mg Q2W għall-pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg rispettivament jipprovdu esponiment PK u risponsi PD biex jappoġġjaw riżultati ta' effikaċja u sigurtà simili għal daww miksuba bil-korsijiet approvati ta' tocilizumab IV għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab SC tejjeb il-medjan tal-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS)-71 għall-pazjenti li qatt ma ħadu tocilizumab qabel u żamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-pazjenti li qalbu minn trattament ta' tocilizumab IV għal SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u  $\geq 30$  kg).

### **GCA (SC)**

#### **Effikaċja klinika**

Studju WA28119 kien studju dwar superjorità, każwali, multiċentriku, *double-blind*, bil-placebo bħala kontroll, ta' Fażi III li twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA.

Mitejn u wieħed u hamsin (251) pazjent b'GCA li dehret għall-ewwel darba jew li reġgħet tfaċċat kienu rreġistrati u assenjati għal wieħed minn erba' gruppi ta' trattament. L-istudju kien jikkonsisti minn perjodu blinded ta' 52 ġimgħa (Parti 1), segwit minn 104 ġimgħat ta' estensjoni open-label (Parti 2). L-iskop ta' Parti 2 kien li tiġi deskritta s-sigurtà fit-tul u ż-żamma tal-effikaċja wara 52 ġimgħa ta' terapija b'tocilizumab, biex tiġi esplorata r-rata ta' rikaduta u l-htieġa ta' terapija b'tocilizumab ta' aktar minn 52 ġimgħa, u biex tinkiseb informazzjoni dwar il-potenzjal fit-tul tal-effett ta' tocilizumab li jiffranka l-użu ta' steroidi.

Żewġ dożi taht il-ġilda ta' tocilizumab (162 mg kull ġimgħa u 162 mg kull ġimgħatejn) tqabblu ma' żewġ gruppi differenti ta' placebo bħala kontroll magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1:1.

Il-pazjenti kollha rċewew terapija bi glukokortikoidi (prednisone) fl-isfond. Kull wieħed mill-gruppi ttrattati b'tocilizumab u wieħed mill-gruppi ttrattati bi placebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 26 ġimgħa, filwaqt li t-tieni grupp ittrattat bil-placebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 52 ġimgħa, mahsub biex ikun aktar konformi mal-prattika standard.

It-tul tat-terapija bi glukokortikoidi matul l-iskrinjar u qabel ma nbeda tocilizumab (jew placebo), kien simili fl-4 gruppi ta' trattament kollha (ara Tabella 3).

*Tabella 3. Tul tat-Terapija b'Kortikosteroidi Matul l-Iskrinjar fl-Istudju WA28119*

|                   | <b>Placebo<br/>+ 26 ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=50</b> | <b>Placebo<br/>+ 52 ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=51</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimgħa + 26<br/>ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-mod<br/>għax-xejn<br/>N=100</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimgħatejn + 26<br/>ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-mod<br/>għax-xejn<br/>N=49</b> |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tul (jiem)</b> |                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
| Medja (SD)        | 35.7 (11.5)                                                                                   | 36.3 (12.5)                                                                                   | 35.6 (13.2)                                                                                                                     | 37.4 (14.4)                                                                                                                        |
| Medjan            | 42.0                                                                                          | 41.0                                                                                          | 41.0                                                                                                                            | 42.0                                                                                                                               |
| Min - Max         | 6 - 63                                                                                        | 12 - 82                                                                                       | 1 - 87                                                                                                                          | 9 - 87                                                                                                                             |

Il-punt finali primarju tal-effikaċja evalwat skont il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta ħielsa minn steroidi f'ġimgħa 52 fuq tocilizumab flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn imqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, intlaħaq (Tabella 4).

Il-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja bbażat ukoll fuq il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f'gimgha 52, li qabbel tocilizumab flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, intlaħaq ukoll (Tabella 4).

Kien osservat effett superjuri statistikament sinifikanti tat-trattament favur tocilizumab fuq il-placebo fil-kisba ta' remissjoni sostnuta hielsa minn sterojdi f'gimgha 52 fuq tocilizumab flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u ma' placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f'gimgha 52, qed jintwera fit-Tabella 4.

#### *Punti Finali Sekondarji*

Il-valutazzjoni tal-hin sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' tocilizumab taht il-gilda kull gimgha meta mqabbel mal-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u għall-grupp ta' tocilizumab taht il-gilda kull gimgha meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone (meta mqabbel f'livell ta' sinifikanza ta' 0.01). Doża ta' tocilizumab taht il-gilda kull gimgha wriet ukoll tnaqqis klinikament sinifikanti fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone f'pazjenti li dahl fuq il-prova b'GCA li tirkadi kif ukoll f'dawk b'marda b'bidu għdid (Tabella 4).

#### *Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi*

Id-doża kumulattiva ta' prednisone f'gimgha 52 kienet sinifikatament aktar baxxa fiż-żewġ gruppi b'doża ta' tocilizumab meta mqabbla ma' żewġ gruppi tal-placebo (Tabella 4). F'analizi separata tal-pazjenti li rċewew *escape* prednisone biex jitrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 gimgha, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċewew *escape* prednisone fil-gruppi ta' tocilizumab kull gimgha u kull gimgha taht kien 3 129.75 mg u 3 847 mg, rispettivament. It-tnejn ferm aktar baxxi minn dawk fil-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, ta' 4 023.5 mg u 5 389.5 mg rispettivament.

*Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja minn Studju WA28119*

|                                                                    | Placebo<br>+ 26<br>gimgha ta'<br>prednisone<br>mnaqqas<br>bil- mod<br>għax-xejn<br>N=50 | Placebo<br>+ 52 gimgha<br>ta'<br>prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-<br>xejn<br>N=51 | Tocilizumab<br>162 mg SC kull<br>gimgha<br>+ 26 gimgha ta'<br>prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-xejn<br>N=100 | Tocilizumab<br>162 mg SC kull<br>gimgha taht<br>+ 26 gimgha ta'<br>prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-xejn<br>N=49 |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Punt Finali Primarju</b>                                        |                                                                                         |                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                        |
| ****Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo+26) |                                                                                         |                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                        |
| Persuni b'Rispons f'Gimgha 52, n (%)                               | 7 (14%)                                                                                 | 9 (17.6%)                                                                                | 56 (56%)                                                                                                           | 26 (53.1%)                                                                                                             |
| Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)       | N/A                                                                                     | N/A                                                                                      | 42%*<br>(18.00, 66.00)                                                                                             | 39.06%*<br>(12.46 , 65.66)                                                                                             |
| <b>Punt Finali Sekondarju Ewlieni</b>                              |                                                                                         |                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                        |
| Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo+52)     |                                                                                         |                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                        |
| Persuni b'Rispons f'Gimgha 52, n (%)                               | 7 (14%)                                                                                 | 9 (17.6%)                                                                                | 56 (56%)                                                                                                           | 26 (53.1%)                                                                                                             |
| Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)       | N/A                                                                                     | N/A                                                                                      | 38.35%*<br>(17.89, 58.81)                                                                                          | 35.41%**<br>(10.41, 60.41)                                                                                             |
| <b>Punti Finali Sekondarji Ohrajn</b>                              |                                                                                         |                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                        |



|                                                                                                                                           | <b>Plaċebo<br/>+ 26<br/>ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=50</b> | <b>Plaċebo<br/>+ 52 ġimgħa<br/>ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-<br/>xejn<br/>N=51</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimgħa<br/>+ 26 ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=100</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimgħa ta'<br/>+ 26 ġimgħa ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=49</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(gruppi ta' Tocilizumab kontra<br>Plaċebo+26)<br>HR (CI ta' 99%)                         | N/A                                                                                               | N/A                                                                                                    | 0.23*<br>(0.11, 0.46)                                                                                                            | 0.28**<br>(0.12, 0.66)                                                                                                              |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(gruppi ta' Tocilizumab kontra<br>Plaċebo+52)<br>HR (CI ta' 99%)                         | N/A                                                                                               | N/A                                                                                                    | 0.39**<br>(0.18, 0.82)                                                                                                           | 0.48<br>(0.20, 1.16)                                                                                                                |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti li jirkadu; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo +26) HR<br>(CI ta' 99%)   | N/A                                                                                               | N/A                                                                                                    | 0.23***<br>(0.09, 0.61)                                                                                                          | 0.42<br>(0.14, 1.28)                                                                                                                |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti li jirkadu; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR<br>(CI ta' 99%)  | N/A                                                                                               | N/A                                                                                                    | 0.36<br>(0.13, 1.00)                                                                                                             | 0.67<br>(0.21, 2.10)                                                                                                                |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo +26) HR<br>(CI ta' 99%)  | N/A                                                                                               | N/A                                                                                                    | 0.25***<br>(0.09, 0.70)                                                                                                          | 0.20***<br>(0.05, 0.76)                                                                                                             |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR<br>(CI ta' 99%) | N/A                                                                                               | N/A                                                                                                    | 0.44<br>(0.14, 1.32)                                                                                                             | 0.35<br>(0.09, 1.42)                                                                                                                |
| <i>Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi<br/>(mg)</i>                                                                                      |                                                                                                   |                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| <i>medjan f'Ġimgħa 52 (gruppi ta'<br/>Tocilizumab kontra Plaċebo+26<sup>2</sup>)</i>                                                      | 3296.00                                                                                           | N/A                                                                                                    | 1862.00*                                                                                                                         | 1862.00*                                                                                                                            |
| <i>medjan f'Ġimgħa 52 (gruppi ta'<br/>Tocilizumab kontra Plaċebo +52<sup>2</sup>)</i>                                                     | N/A                                                                                               | 3817.50                                                                                                | 1862.00*                                                                                                                         | 1862.00*                                                                                                                            |
| <b>Punti Finali Exploratorji</b>                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| Rata ta' rkadar fis-sena, Ġimgħa 52 <sup>§</sup><br>Medja (SD)                                                                            | 1.74<br>(2.18)                                                                                    | 1.30<br>(1.84)                                                                                         | 0.41<br>(0.78)                                                                                                                   | 0.67<br>(1.10)                                                                                                                      |

\* p<0.0001

\*\* p<0.005 (limitu għal sinifikanza għal testijiet ta' superjorità primarji u sekondarji ewlenin)

\*\*\*Valur p deskrittiv <0.005

\*\*\*\*Rikaduta: rikorrenza ta' sinjali jew sintomi ta' GCA u/jew ESR ≥30 mm/siegha – Żieda fid-doża mehtieġa ta' prednisone

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

Remissjoni sostnuta: remissjoni minn ġimgħa 12 sa ġimgħa 52 –Il-pazjenti jridu jaderixxu mal-prednisone mnaqqas bil- mod għax-xejn iddefinit mill-protokoll

<sup>1</sup> analiżi taż-żmien (f'jiem) bejn remissjoni klinika u l-ewwel irkadar tal-marda

<sup>2</sup> valuri p huma determinati bl-użu ta' analiżi Van Elteren għal data mhux parametrika

<sup>§</sup> analiżi statistiċi ma twettqux

N/A= Mhux applikabbli

HR = Proporzjon ta' Periklu

CI = Intervall ta' kunfidenza

Fi studju WA28119, ir-riżultati SF-36 kienu separati f'punteggi ta' sommarju ta' komponent fiżiku u mentali (PCS u MCS - *physical component summary and mental component summary*, rispettivament). Il-bidla medja f'PCS mil-linja bażi sa ġimgħa 52 kienet oġhla (li turi aktar titjib) fil-gruppi ta' doża ta' tocilizumab kull ġimgħa u kull ġimagħtejn [4.10, 2.76, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgħa; -0.28, placebo flimkien ma' 52 ġimgħa; -1.49], għalkemm il-paragun bejn il-grupp ta' tocilizumab kull ġimgħa flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u l-grupp ta' placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn (5.59, CI ta' 99%: 8.6, 10.32) biss wera differenza statistikament sinifikanti ( $p = 0.0024$ ). Għal MCS, il-bidla medja mil-linja bażi sa ġimgħa 52 kemm għall-grupp ta' doża ta' tocilizumab ta' kull ġimgħa kif ukoll ta' kull ġimagħtejn [7.28, 6.12, rispettivament] kienet oġhla mill-grupp ta' placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn [2.84] (għalkemm id-differenzi ma kinux statistikament sinifikanti [ $p$  ta' kull ġimgħa=0.0252 għal doża ta' kull ġimgħa,  $p=0.1468$  għal doża ta' kull ġimagħtejn]) u simili għall-grupp ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn [6.67].

Il-Valutazzjoni Globali tal-attività tal-marda tal-Pazjent giet evalwata fuq Skala Analoga Viżwali (VAS - *Visual Analogue Scale*) ta' 0-100mm. Il-bidla medja fil-VAS globali tal-Pazjent mil-linja bażi f'ġimgħa 52 kienet aktar baxxa (li turi titjib akbar) fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimgħa u ta' kull ġimagħtejn ta' tocilizumab [-19.0, -25.3, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgħa -3.4, placebo flimkien ma' 52 ġimgħa -7.2], għalkemm fil-grupp ta' tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn biss uriet differenza statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn  $p=0.0059$ , u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn  $p=0.0081$ ].

Il-punteggi tal-bidla ta' FACIT-*Fatigue* mil-linja bażi sa ġimgħa 52 ġew ikkalkulati għall-gruppi kollha. Il-punteggi tal-bidla medja [SD] kienu kif ġej: tocilizumab kull ġimgħa flimkien ma' 26 ġimgħa 5.61 [10.115], tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgħa 1.81 [8.836], placebo flimkien ma' 26 ġimgħa 0.26 [10.702], u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa -1.63 [6.753].

Il-bidla fil-punteggi EQ5D mil-linja bażi sa ġimgħa 52 kienet tocilizumab kull ġimgħa flimkien ma' 26 ġimgħa 0.10 [0.198], tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgħa 0.05 [0.215], placebo flimkien ma' 26 ġimgħa 0.07 [0.293], u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa -0.02 [0.159].

Punteggi oġhla jindikaw titjib kemm f'FACIT-*Fatigue* kif ukoll f'EQ5D.

#### Użu fil-vini

#### **RA**

#### Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab li jtaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA kienet evalwata f'ħames studji randomised, *double-blind* u b'aktar minn ċentru wieħed. Fi studji I-V idaħħlu pazjenti ta'  $\geq 18$ -il sena b'RA attiva ddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR- *American College of Rheumatology*) u li fil-linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuhin.

Fi Studju I, tocilizumab ingħata fil-vini kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Fi Studji II, III u V, tocilizumab ingħata fil-vini kull erba' ġimgħat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fi Studju IV, tocilizumab ingħata fil-vini kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-punt finali primarju ta' kull wieħed mill-ħames studji kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimgħa 24.

Studju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel randomisation u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minhabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67%) tal-pazjenti qatt ma kienu hađu MTX qabel. Doži ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab ingħataw kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur ingħata MTX

darba fil-ġimgha (doži miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg fil-ġimgha fuq perjodu ta' tmien ġimghat).

Studju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimgha 24, f'ġimgha 52 u f'ġimgha 104, ivvaluta 1196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat bħala terapija fl-ghama għal 52 ġimgha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgha). Wara ġimgha 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċievew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f'ġimgha 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'ġimgha 52 u f'ġimgha 104 il-punti finali ko-primarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

Studju III ivvaluta 623 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat, flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgha).

Studju IV ivvaluta 1,220 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija reumatoloġika li kienu qed jieħdu, inkluż DMARD wieħed jew aktar. Doži ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat flimkien ma' DMARDs stabbli.

Studju V ivvaluta 499 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat jew li kienu intolleranti għal terapija b'antagonisti għal TNF wahda jew aktar. It-terapija b'antagonist għal TNF giet imwaqqfa qabel randomisation. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgha).

#### Rispons kliniku

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, 70 li kienu statistikament oġhla b'mod sinifikanti fis-6 xahar meta mqabbla mal-kontroll (Tabella 5). Fi Studju I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX. L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur reumatiku, l-eà, is-sess, ir-razza, in-numru ta' kuri preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-ħin biex it-trattament jibda jaħdem kien wieħed rapidu (mit-2 ġimgha) u l-ammont ta' rispons kompli jitjeb matul it-trattament. Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fl-istudji open label ta' estensjoni I-V.

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, ġie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: għadd ta' ġogi muġuġhin u minfuħin; valutazzjoni globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew placebo flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra fl-istudji kollha.

Pazjenti fl-studji I – V kellhom Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28 - *Disease Activity Score*) medju ta' 6.5–6.8 fil-linja bażi. Tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi (titjib medju) ta' 3.1–3.4 kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll (1.3-2.1). Il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu DAS28 ta' remissjoni klinika (DAS28 < 2.6) kien oġhla b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċievew tocilizumab (28–34%) meta mqabbel ma' 1–12% tal-pazjenti ta' kontroll f'ġimgha 24. Fi studju II, 65% tal-pazjenti kisbu DAS28 ta' < 2.6 f'ġimgha 104 imqabbel ma' 48% f'ġimgha 52 u 33% tal-pazjenti f'ġimgha 24.

F'analizi globali ta' studji II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oġhla b'mod sinifikanti (59% kontra 50%, 37% kontra 27%, 18% kontra 11%, rispettivament) fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD kontra l-grupp ta' tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ( $p < 0.03$ ). B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS 28 < 2.6) kien oġhla b'mod sinifikanti (31% kontra 16% rispettivament) f'pazjenti li rċievew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċievew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ( $p < 0.0001$ ).

Tabella 5. Risponsi ta' ACR fi studji kkontrollati bi placebo/MTX/DMARD (% ta' pazjenti)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexate

PBO - Placebo

DMARD - Mediċina kontra r-rewmatizmu li timmodifika l-marda

\*\* -  $p < 0.01$ , TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

\*\*\* -  $p < 0.0001$ , TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

#### Rispons kliniku maġġuri

Wara sentejn ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 14% tal-pazjenti kisbu rispons kliniku maġġuri (manteniment ta' rispons ta' ACR70 għal 24 ġimgha jew aktar).

#### Rispons radjografiku

Fi Studju II, f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għal MTX, inibizzjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjografiku u imfissra bħala bidla fil-punteġġ Sharp immodifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' thaffir u l-punteġġ ta' djuq tal-ispazju tal-ġog. Inibizzjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi ntweriet permezz ta' progressjoni radjografika sinifikament anqas f'pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab meta mqabbel mal-kontroll (Tabella 6).

Fl-estensjoni open-label ta' Studju II, l-inibizzjoni ta' progressjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab flimkien ma' MTX inżammet fit-tieni sena ta' trattament. Il-bidla medja mill-linja bażi f'ġimgha 104 tal-punteġġ Sharp-Genant totali kienet inqas b'mod sinifikanti għall-pazjenti randomised għal tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX ( $p < 0.0001$ ) meta mqabbel ma' pazjenti li kienu randomised għal placebo flimkien ma' MTX.

Tabella 6. Bidliet radjografici medji fuq medda ta' 52 ġimgha fi Studju II

|                             | PBO + MTX<br>(+ TCZ minn ġimgha 24)<br>N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX<br>N = 398 |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|
| Punteġġ Sharp-Genant Totali | 1.13                                           | 0.29*                        |
| Punteġġ ta' thaffir         | 0.71                                           | 0.17*                        |
| Punteġġ JSN                 | 0.42                                           | 0.12**                       |

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq tal-ispazju tal-ġog

\* -  $p \leq 0.0001$ , TCZ kontra PBO + MTX

\*\* -  $p < 0.005$ , TCZ kontra PBO + MTX

Wara sena ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 85% tal-pazjenti (n=348) ma kellhom l-ebda progressjoni fil-hsara strutturali fil-ġogi, kif definit minn bidla ta' żero jew inqas fil-Punteġġ Sharp Totali, meta mqabbel ma' 67% tal-pazjenti ttrattati bi placebo flimkien ma' MTX (n=290) ( $p \leq 0.001$ ). Dan baqa' konsistenti wara sentejn ta' trattament (83%; n=353). Tlieta u disgħin fil-mija (93%; n=271) tal-pazjenti ma kellhom l-ebda progressjoni bejn ġimgha 52 u ġimgha 104.

#### *Riżultati relatati mas-saħħa u l-kwalità tal-ħajja*

Pazjenti ttrattati b'tocilizumab irrappurtaw titjib fir-riżultati kollha rrappurtati mill-pazjenti (Indiċi ta' Diżabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa - HAQ-DI [*Health Assessment Questionnaire Disability Index*]), Short Form-36 u kwestjonarji tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku. Titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġi ta' HAQ-DI kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'DMARDs. Waqt il-perjodu open-label ta' Studju II, it-titjib fil-funzjoni fiżika inżamm sa sentejn. F'Ġimgha 52, il-bidla medja f'HAQ-DI kienet ta' -0.58 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX meta mqabbel ma' -0.39 fil-grupp ta' placebo + MTX. Il-bidla medja f'HAQ-DI inżammet f'Ġimgha 104 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (-0.61).

#### *Livelli ta' emoglobina*

Titjib statistikament sinifikanti fil-livelli tal-emoglobina kienu osservati b'tocilizumab meta mqabbel ma' DMARDs ( $p < 0.0001$ ) f'ġimgha 24. Il-livelli medji tal-emoglobina żdiedu ma' ġimgha 2 u baqgħu fil-firxa normali sa ġimgha 24.

#### *Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija*

Studju VI (WA19924), studju *double-blind* ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċiew infużjoni fil-vini (IV - *intravenous*) ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċiew injezzjoni SC ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo IV q4w.

Kien osservat effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur tocilizumab imqabbel ma' adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

Tabella 7. *Riżultati tal-Effikaċja għall-Istudju VI (WA19924)*

|                                                                                        | ADA + Placebo<br>(IV) N = 162 | TCZ + Placebo<br>(SC) N = 163 | Valur p <sup>(a)</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Punt Finali Primarju – Bidla Medja mil-linja bażi f'Ġimgha 24                          |                               |                               |                        |
| DAS28 (medja aġġustata)                                                                | -1.8                          | -3.3                          |                        |
| Differenza fil-medja aġġustata (CI ta' 95%)                                            | -1.5 (-1.8, -1.1)             |                               | <0.0001                |
| Punti Finali Sekondarji – Persentaġġ ta' Dawk li Rrispondew f'Ġimgha 24 <sup>(b)</sup> |                               |                               |                        |
| DAS28 < 2.6, n (%)                                                                     | 17 (10.5)                     | 65 (39.9)                     | <0.0001                |
| DAS28 ≤ 3.2, n (%)                                                                     | 32 (19.8)                     | 84 (51.5)                     | <0.0001                |
| Rispons ta' ACR20, n (%)                                                               | 80 (49.4)                     | 106 (65.0)                    | 0.0038                 |
| Rispons ta' ACR50, n (%)                                                               | 45 (27.8)                     | 77 (47.2)                     | 0.0002                 |
| Rispons ta' ACR70, n (%)                                                               | 29 (17.9)                     | 53 (32.5)                     | 0.0023                 |

<sup>a</sup> *valur p huwa aġġustat għar-reġjun u għat-tul ta' RA għall-punti finali kollha u barra dan għall-valur fil-linja bażi għall-punti finali kontinwi kollha.*

<sup>b</sup> *Imputazzjoni ta' dawk li ma rrispondewx intużat għad-data nieqsa. Multipliċità ikkontrollata bl-użu tal-Proċedura Bonferroni-Holm*

Il-profil globali ta' avvenimenti avversi kliniċi kien simili bejn tocilizumab u adalimumab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta' trattament

(tocilizumab 11.7% kontra adalimumab 9.9%). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina fil-grupp ta' tocilizumab kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab u r-reazzjonijiet avversi kienu rrappurtati bi frekwenza simili meta mqabbla ma' Tabella 1. Incidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet kienet irrappurtata fil-grupp ta' tocilizumab (48% kontra 42%), bl-ebda differenza fl- incidenza ta' infezzjonijiet serji (3.1%). Iż-żewġ kuri tal-istudju induċew l-istess modi ta' bidliet fil- parametri ta' sigurtà tal-laboratorju (tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili u plejtlits, żidiet fil-livell ta' ALT, AST u lipidi), madankollu, id-daqs tal-bidla u l-frekwenza ta' anormalitajiet sostanzjali kienu oghla b'tocilizumab meta mqabbla ma' adalimumab. Erba' (2.5%) pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u żewġ (1.2%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili ta' CTC grad 3 jew 4. Hdax-il pazjent (6.8%) fil-grupp ta' tocilizumab u hames (3.1%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom żidiet fil-livell ta' ALT ta' CTC grad 2 jew oghla. Iż-żieda medja fil-livell ta' LDL mil-linja bażi kienet ta' 0.64 mmol/L (25 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u ta' 0.19 mmol/L (7 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' adalimumab. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' tocilizumab kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab u ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab hija kkaratterizzata minn eliminazzjoni mhux lineari li hija taħlita ta' tnehhija lineari u eliminazzjoni Michaelis-Menten. Il-parti mhux lineari tal-eliminazzjoni ta' tocilizumab twassal għal zieda fl-esponiment li hija aktar minn proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma jinbidlux maż-żmien. Minhabba d-dipendenza tat-tnehhija totali fuq il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tocilizumab, il-*half-life* ta' tocilizumab hija wkoll dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u tvarja skont il-livell ta' konċentrazzjoni fis-serum. Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi kwalunkwe popolazzjoni ta' pazjenti ttestjata s'issa ma tindika l-ebda relazzjoni bejn it-tnehhija apparenti u l-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina.

### RA

#### Użu fil-vini

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab ġiet iddeterminata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'infużjoni ta' siegħa ta' 4 jew 8 mg/kg tocilizumab kull erba' ġimgħat għal 24 ġimgħa jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħtejn għal 24 ġimgħa.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss =  $38000 \pm 13000$  h•µg/mL, l-inqas konċentrazzjoni ( $C_{min}$ ) =  $15.9 \pm 13.1$  µg/mL u l-ogħla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ ) =  $182 \pm 50.4$  µg/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u  $C_{max}$  kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien oghla għal  $C_{min}$  (2.49), li kien mistenni fuq il-baži tal-kontribuzzjoni tat-tnehhija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal  $C_{max}$  u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u  $C_{min}$ , rispettivament. L-AUC,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab żdiedu ma' żjieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta'  $\geq 100$  kg, il-medja mbassra (± SD) fi stat fiss tal-AUC,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienet ta'  $50000 \pm 16800$  µg•h/mL,  $24.4 \pm 17.5$  µg/mL, u  $226 \pm 50.3$  µg/mL, rispettivament, li huma oghla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-dożar-ripons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żjieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kienux murija f'pazjenti ttrattati b'> 800 mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux irrakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

#### Distribuzzjoni

F'pazjenti b'RA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 3.72 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 3.35 L li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 7.07 L.

### Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 9.5 mL/siegħa. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba s-sensiela ta' reazzjonijiet tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oġhla ta' tocilizumab, it-tneħħija tigi ddeterminata l-aktar mit-tneħħija lineari.

It- $t_{1/2}$  ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Fi stat fiss, wara doża ta' 8 mg/kg kull 4 ġimghat, it- $t_{1/2}$  effettiv naqas mat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet waqt intervall fid-doża minn 18-il ġurnata għal 6 ijiem.

### Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimghat kienet osservata żjieda aktar minn proporzjonali mad-doża fl-AUC u  $C_{min}$ .  $C_{max}$  żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Fi stat fiss, l-AUC u  $C_{min}$  imbassra kienu 3.2 u 30 drabi oġhla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

### Użu taht il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'162 mg taht il-ġilda kull ġimgha, 162 mg taht il-ġilda kull ġimagħtejn, u 4 jew 8 mg/kg fil-vini kull 4 ġimghat għal 24 ġimgha.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgha, il-medja mbassra ( $\pm$ SD) tal-AUC $\bar{g}$ imgha1 fi stat fiss,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienu ta'  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $43.0 \pm 19.8 \mu\text{g/mL}$ , u  $49.8 \pm 21.0 \mu\text{g/mL}$ , rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC,  $C_{min}$ , u  $C_{max}$  kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgha għal AUC,  $C_{min}$ , u  $C_{max}$ .

Għad-doża ta' 162 kull ġimagħtejn, il-medja mbassra ( $\pm$ SD) tal-AUC $\bar{g}$ imgha2 fi stat fiss,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienu ta'  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $5.7 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$ , u  $13.2 \pm 8.8 \mu\text{g/mL}$ , rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC,  $C_{min}$ , u  $C_{max}$  kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgha għall-AUC u  $C_{min}$ , u wara 10 ġimghat għal  $C_{max}$ .

### Assorbiment

Wara dożagġ taht il-ġilda f'pazjenti b'RA,  $t_{max}$ , il-ħin sal-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' tocilizumab kien ta' 2.8 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 79%.

### Eliminazzjoni

Għall-għoti taht il-ġilda, it- $t_{1/2}$  effettiva hija sa 13-il ġurnata għal 162 mg kull ġimgha u ta' hamest ijiem għal 162 mg kull ġimagħtejn f'pazjenti b'RA fi stat fiss.

### sJIA

#### Użu Taht il-Ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimgha (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg), 162 mg SC kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Hemm *data* limitata disponibbli rigward l-esponimenti wara għoti taht il-ġilda ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA b'età ta' inqas minn sentejn b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 10 kg. Pazjenti b'sJIA jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu tocilizumab taht il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 8. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ SC f'sJIA

| Parametru PK ta' Tocilizumab                                | 162 mg QW $\geq$ 30 kg | 162 mg Q2W taht it-30 kg |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)                                    | 99.8 $\pm$ 46.2        | 134 $\pm$ 58.6           |
| C <sub>min</sub> (µg/mL)                                    | 79.2 $\pm$ 35.6        | 65.9 $\pm$ 31.3          |
| C <sub>mean</sub> (µg/mL)                                   | 91.3 $\pm$ 40.4        | 101 $\pm$ 43.2           |
| C <sub>max</sub> ta' akkumulazzjoni                         | 3.66                   | 1.88                     |
| C <sub>min</sub> ta' akkumulazzjoni                         | 4.39                   | 3.21                     |
| C <sub>mean</sub> jew AUC <sub>τ</sub> ta' akkumulazzjoni * | 4.28                   | 2.27                     |

\*τ = ġimġha jew ġimagħtejn għaž-żewġ korsijiet SC

Wara dożaġġ SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa ġimġha 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W.

#### Assorbiment

Wara dożaġġ SC f'pazjenti b'sJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'sJIA kienet ta' 95%.

#### Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.87 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.14 L li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L.

#### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/siegħa f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni. Wara għoti taht il-ġilda, it-t<sub>1/2</sub> effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 14-il jum għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W, matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

#### pJIA

##### Użu taht il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull 4 ġimġhat (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq$  30 kg), 10 mg/kg IV kull 4 ġimġhat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq$  30 kg), jew 162 mg SC kull 3 ġimġhat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 9. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ SC f'pJIA

| Parametru PK ta' Tocilizumab                                | 162 mg Q2W $\geq$ 30 kg | 162 mg Q3W taht it-30 kg |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)                                    | 29.4 $\pm$ 13.5         | 75.5 $\pm$ 24.1          |
| C <sub>min</sub> (µg/mL)                                    | 11.8 $\pm$ 7.08         | 18.4 $\pm$ 12.9          |
| C <sub>avg</sub> (µg/mL)                                    | 21.7 $\pm$ 10.4         | 45.5 $\pm$ 19.8          |
| C <sub>max</sub> ta' akkumulazzjoni                         | 1.72                    | 1.32                     |
| C <sub>min</sub> ta' akkumulazzjoni                         | 3.58                    | 2.08                     |
| C <sub>mean</sub> jew AUC <sub>τ</sub> ta' akkumulazzjoni * | 2.04                    | 1.46                     |

\*τ = ġimagħtejn jew 3 ġimġhat għaž-żewġ korsijiet SC, rispettivament

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa Ġimġha 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sa Ġimġha 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW  $\geq$  30 kg). Wara dożaġġ SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa Ġimġha 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg SC, dak Q2W u dak Q3W.



### Assorbiment

Wara dożaġg SC f'pazjenti b'pJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'pJIA kienet ta' 96%.

### Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.97 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.03 L, li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.0 L.

### Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni għall-pazjenti b'pJIA wriet impatt relatat mad-daqs tal-ġisem fuq it-tneħħija lineari u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġg ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabella 9).

Wara għoti taħt il-ġilda, it- $t_{1/2}$  effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 10 ijiem għall-pazjenti ta' < 30 kg (162 mg SC Q3W) u sa 7 ijiem għall-pazjenti ta'  $\geq$  30 kg (162 mg SC Q2W) matul intervall ta' dożaġg fi stat fiss. Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 6.25 mL/sieġha. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba l-mogħdija tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oġhla ta' tocilizumab, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar minn tneħħija lineari.

### GCA

#### Użu taħt il-ġilda

Il-PK ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA kienet determinata bl-użu ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni minn sett ta' data kompost minn 149 pazjent b'GCA ttrattati b'162 mg taħt il-ġilda kull ġimġha jew 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn. Il-mudell li ġie żviluppat kellu l-istess struttura bħall-mudell tal-PK tal-popolazzjoni żviluppat qabel ibbażat fuq data minn pazjenti b'RA (ara Tabella 10).

Tabella 10. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġg taħt il-ġilda f'GCA

| Parametru PK ta' Tocilizumab                     | Taħt il-ġilda          |                    |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
|                                                  | 162 mg kull ġimagħtejn | 162 mg kull ġimġha |
| $C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)                          | 19.3 $\pm$ 12.8        | 73 $\pm$ 30.4      |
| $C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)                          | 11.1 $\pm$ 10.3        | 68.1 $\pm$ 29.5    |
| $C_{mean}$ ( $\mu$ g/mL)                         | 16.2 $\pm$ 11.8        | 71.3 $\pm$ 30.1    |
| $C_{max}$ ta' Akkumulazzjoni                     | 2.18                   | 8.88               |
| $C_{min}$ ta' Akkumulazzjoni                     | 5.61                   | 9.59               |
| $C_{mean}$ jew $AUC_{\tau}^*$ ta' Akkumulazzjoni | 2.81                   | 10.91              |

\* $\tau$  = ġimagħtejn jew ġimġha għaž-żewġ korsijiet SC

Il-profil fi stat fiss wara doża ta' kull ġimġha ta' tocilizumab kien kważi ċatt, bi ftit li xejn varjazzjonijiet bejn il-valuri l-aktar baxxi u l-aktar għoljin, filwaqt li kien hemm varjazzjonijiet sostanzjali għad-doża ta' tocilizumab ta' kull ġimagħtejn. Madwar 90% tal-istat fiss ( $AUC_{\tau}$ ) intlaħaq sa ġimġha 14 fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimagħtejn u sa ġimġha 17 fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimġha.

Abbażi tal-karatterizzazzjoni attwali tal-PK, il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' tocilizumab fi stat fiss hija 50% oġhla f'din il-popolazzjoni meta mqabbla mal-konċentrazzjonijiet medji f'sett ta' data kbir mill-popolazzjoni ta' RA. Dawn id-differenzi jseħhu minhabba raġunijiet mhux magħrufa. Differenzi fil-PK mhumieq akkumpanjati minn differenzi notevoli fil-parametri ta' PD u għalhekk ir-rilevanza klinika mhix magħrufa.

F'pazjenti b'GCA, kien osservat esponiment oghla f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx. Għall-kors tad-dożaġġ ta' 162 mg kull ġimgħa, is- $C_{avg}$  fl-istat fiss kien 51% oghla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Għall-kors ta' 162 mg kull ġimgħa, is- $C_{avg}$  fl-istat fiss kien 129% oghla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Hemm *data* limitata għal pazjenti li jiżnu iktar minn 100 kg (n=7).

#### Assorbiment

Wara dożaġġ taħt il-ġilda f'pazjenti b'GCA, it- $t_{1/2}$  tal-assorbiment kienet ta' madwar 4 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 0.8. Il-valuri medjana ta'  $T_{max}$  kienu ta' 3 ijiem wara doża ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab u 4.5 ijiem wara doża ta' tocilizumab ta' kull ġimgħa.

#### Distribuzzjoni

F'pazjenti b'GCA, il-volum ċentrali ta' distribuzzjoni kien ta' 4.09 L, il-volum periferali ta' distribuzzjoni kien ta' 3.37 L, li jwassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 7.46 L.

#### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni u hija t-total tat-tneħħija lineari u t-tneħħija mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 6.7 mL/sieġha f'pazjenti b'GCA,

F'pazjenti b'GCA, fi stat fiss, it- $t_{1/2}$  effettiva ta' tocilizumab varjat bejn 18.3 u 18.9 ijiem għall-kors ta' 162 mg kull ġimgħa, u bejn 4.2 u 7.9 ijiem għall-kors ta' 162 mg kull ġimgħa.

F'konċentrazzjonijiet għolja fis-serum, meta t-tneħħija totali ta' tocilizumab hija dominata minn tneħħija lineari, kienet derivata  $t_{1/2}$  effettiva ta' madwar 32 ġurnata minn stimi tal-parametri tal-popolazzjoni.

#### Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment tal-kliewi:* Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-bieċa l-kbira tal-pazjenti fl-istudju dwar RA u GCA fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kellhom funzjoni tal-kliewi normali jew indeboliment tal-kliewi ħafif. Indeboliment tal-kliewi ħafif (stima tat-tneħħija tal-kreatinina bbażata fuq il-formula Cockcroft-Gault) ma kellux effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Madwar terz tal-pazjenti fl-istudju dwar GCA kellhom indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bażi (stima tat-tneħħija tal-kreatinina ta' 30-59 mL/min). Ma kien innutat l-ebda impatt fuq l-esponiment għal tocilizumab f'dawn il-pazjenti.

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi.

*Indeboliment tal-fwied:* Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

*Età, sess u razza:* Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'RA u GCA, uriet li l-età, is-sess u l-orijini etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Ir-riżultati tal-analiżi PK tal-popolazzjoni għal pazjenti b'sJIA u pJIA kkonfermaw li d-daqs tal-ġisem huwa l-uniku kovarjabbli li għandu impatt apprezzabbli fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab inklużi l-eliminazzjoni u l-assorbiment u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabelli 8 u 9).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer għax antikorpi monoklonali IgG1 mhux meqjusa li għandhom potenzjal karċinoġeniku intrinsiku.

Tagħrif mhux kliniku disponibbli wera l-effett ta' IL-6 fuq il-progressjoni ta' tumuri malinni u reżistenza ta' apoptosi għal tipi varji ta' kanċer. Dan it-tagħrif ma jimplikax riskju rilevanti għal bidu u progressjoni ta' kanċer taħt trattament b'tocilizumab. Barra dan, fi studju dwar it-tossicità kronika li dam 6 xhur ma ġewx osservati leżjonijiet li jizdiedu f'xadini tat-tip cynomolgus jew fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6.

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taħt trattament b'tocilizumab. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq daww b'attività endokrinarja fi studju ta' tossicità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Kien osservat li tocilizumab mogħti lil xadini tat-tip cynomolgus waqt tqala bikrija ma kellu l-ebda effetti detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata żieda żgħira ta' abort spontanju/mewt tal-embriju-fetu b'esponiment sistemiku għoli ( $> 100 \times$  l-esponiment fil-bniedem) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidherx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew għall-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, relazzjoni ta' din is-sejba fil-konfront ta' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossicità fi ġrieden minorenni. B'mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment fit-tkabbir skeletriku, fil-funzjoni immuni u fil-maturazzjoni sesswali.

Il-profil ta' sigurtà mhux klinika ta' tocilizumab fix-xadini tat-tip cynomolgus ma jissuggerixx differenza bejn ir-rotta ta' għoti fil-vini u dik taħt il-ġilda.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-Istidina  
L-Histidine monohydrochloride monohydrate  
L-Treonina  
L-Metionina  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

42 xahar.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ ). Tagħmlux fil-friza. Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta'  $30^{\circ}\text{C}$  jew inqas.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

0.9 mL ta' soluzzjoni f' siringa mimlija għal-lest (hgieg tip I) b'labra moħbija. Is-siringa hija magħluqa b'għatu ta' protezzjoni tal-labra rigidu (lastku polyisoprene u polypropylene) u b'tapp tal-planger sterili elastomeriku miksi bi fluorotec (bis-silicone).

Is-siringa mimlija għal-lest ta' Avtozma għall-użu mill-pazjenti hija disponibbli f'pakketti li fihom:

- Siringa mimlija għal-lest waħda
- 2 siringi mimlija għal-lest
- 4 siringi mimlija għal-lest
- 12-il (3 pakketti ta' 4) siringa mimlija għal-lest (Pakketti multipli)

**Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.**

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Avtozma huwa pprovdut f' siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba armata f'apparat b'labra sikura. Wara li s-siringa mimlija għal-lest titneħħa mill-frigg is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (18°C sa 28°C) billi tistenna 30 minuta qabel tinjetta Avtozma. Is-siringa m'għandhiex tithawwad.

Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 5 minuti, biex tipprevjeni li l-medicina tinxf u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida. Jekk wara li ddahhal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-planger, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur iehor minbarra bla kulur sa safra, jew xi parti tas-siringa mimlija għal-lest tidher li għandha l-hsara.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' Avtozma f' siringa mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
L-Ungerija

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/007  
EU/1/24/1896/008  
EU/1/24/1896/009  
EU/1/24/1896/013

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/DATA TAL-AHHAR TIĠDID**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Frar 2025

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversa.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 162 mg ta' tocilizumab f'0.9 mL.

Tocilizumab huwa antikorp monoklonali anti-uman, rikombinanti u umanizzat tas-sottoklassi ta' immunoglobulini G1 (IgG1 - *immunoglobulin G1*) immirat kontra r-riċetturi ta' interleukin 6 li jinħall u li jeħel mal-membrana.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

*Polysorbate*

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 162 mg fiha 0.2 mg ta' polysorbate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest. Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra b'pH ta' 5.7 - 6.3 u ożmolalità ta' 280 - 340 mmol/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*)

Avtozma, flimkien ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għal

- trattament ta' artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva f'adulti li ma kinux ittrattati qabel b'MTX.
- trattament ta' RA attiva moderata sa severa f'pazjenti adulti li jew ma rrispondewx tajjeb, jew inkella kienu intolleranti, għal terapija preċedenti b'wieħed jew aktar mill-mediċini kontra r-rewmatizmu li jimmodifikaw il-marda (DMARDs - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) jew antagonisti tal-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF - *tumour necrosis factor*).

F'dawn il-pazjenti, f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhux xieraq, Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija.

Avtozma ntwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-gogi kif imkejja permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata flimkien ma' methotrexate.

Artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament ta' artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*) attiva f'pazjenti b'età minn 12-il sena 'l fuq, li jkunu rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'NSAIDs u kortikosteroidi sistemici (ara Sezzjoni 4.2). Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament

b'MTX ma jkunx xieraq) jew flimkien ma' MTX.

#### Artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)

Avtozma flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fil-minorenni (pJIA - *juvenile idiopathic polyarthritis*; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-rewmatizmu) f'pazjenti b'età minn 12-il sena 'l fuq, li rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'MTX (ara Sezzjoni 4.2).

Avtozma jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX ma jkunx xieraq.

#### Arterite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)

Avtozma huwa indikat għat-trattament ta' Artrite taċ-Ċelluli Ġganti (GCA - *Giant Cell Arteritis*) f'pazjenti adulti.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Il-formulazzjoni ta' tocilizumab SC tingħata permezz ta' pinna mimlija għal-lest li tintuża darba. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u/jew GCA. Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 12-il sena peress li hemm riskju potenzjali ta' injezzjoni ġol-muskoli minhabba saff irqaq tat-tessut ta' taħt il-ġilda.

L-ewwel injezzjoni għandha titwettaq taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw Avtozma biss jekk it-tabib jiddetermina li dan ikun xieraq u l-pazjent jew il-ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jaqblu li jsir segwitu mediku kif meħtieġ u jkunu ġew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

Pazjenti li jibdlu minn terapija b'tocilizumab IV għal għoti SC għandhom jagħtu l-ewwel doża SC fil-hin tad-doża IV skedata li jkun imiss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Avtozma għandhom jingħataw Kartuna ta' Twissija għall-Pazjenti.

Għandu jiġi evalwat kemm huwa adegwat li l-pazjent jew il-ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jużaw il-medicina taħt il-ġilda d-dar u l-pazjenti jew il-ġenitur tagħhom/persuna li tiegħu hsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex javżaw lil professjonist tal-kura tas-saħħa qabel ma jagħtu d-doża li jkun imiss jekk ikollhom sintomi ta' reazzjoni allergika. Il-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi serji (ara sezzjoni 4.4).

### Požoloġija

#### RA

Il-pożoloġija rakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa.

Hemm disponibbli informazzjoni limitata dwar pazjenti li jaqilbu minn formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' Avtozma għall-formulazzjoni ta' doża fissa għall-għoti taħt il-ġilda ta' Avtozma. Għandu jiġi segwit intervall ta' dożaġġ ta' darba kull ġimgħa.

Pazjenti li qed jaqilbu minn formulazzjoni għall-għoti fil-vini għall-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda għandhom jieħdu l-ewwel doża taħt il-ġilda tagħhom minflok id-doża fil-vini skedata li jmiss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

#### GCA

Il-pożoloġija rakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqas bil-mod għax-xejn. Avtozma jista' jintuża waħdu wara li jitwaqqfu l-glukokortikoidi. Monoterapija ta' Avtozma m'għandhiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti (ara 4.4).

Abbażi tan-natura kronika ta' GCA, trattament lil hinn minn 52 ġimgħa għandu jiġi ggwidat mill-attività tal-marda, id-diskrezzjoni tat-tabib, u l-għażla tal-pazjent.

#### RA u GCA

Aġġustamenti fid-doża minhabba anormalitajiet tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

| Valur tal- Laboratorju                                                             | Azzjoni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x l-Ogħla<br>Limitu tan- Normali<br>(ULN - <i>Upper Limit of Normal</i> ) | Jekk xieraq biddel id-doża ta' DMARDs (RA) jew sustanzi immunomodulatorji (GCA) li qed jingħataw fl-istess waqt.<br><br>Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas il-frekwenza tad-doża ta' Avtozma għall-injezzjoni darba kull ġimagħtejn jew waqqaf Avtozma sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jerggħu lura għan- normal.<br><br>Ibda mill-ġdid b'injezzjoni kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn, kif klinikament xieraq. |
| > 3 sa 5 x ULN                                                                     | Waqqaf l-għoti ta' Avtozma sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 x ULN.<br><br>Għal żidiet persistenti ta' > 3 x ULN, (ikkonfermati minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4), waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                                                                  |
| > 5 x ULN                                                                          | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) baxx

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux rakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) inqas minn  $2 \times 10^9/L$

| Valur tal- Laboratorju<br>(ċelluli x $10^9/L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                         | Ibqa' bl-istess doża.                                                                                                                                                                               |
| ANC 0.5 sa 1                                    | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-ANC jiżdied għal > $1 \times 10^9/L$ erga' ibda Avtozma b'dożaġġ kull ġimagħtejn u žid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq. |
| ANC < 0.5                                       | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                     |

- Għadd ta' plejtlits baxx

| Valur tal- Laboratorju<br>(ċelluli x $10^3/\mu L$ ) | Azzjoni                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                           | Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Avtozma.<br><br>Meta l-għadd tal-plejtlits jilhaq > $100 \times 10^3/\mu L$ erga' ibda l-għoti ta' Avtozma kull ġimagħtejn u žid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq. |
| < 50                                                | Waqqaf Avtozma.                                                                                                                                                                                                        |



## RA u GCA

### Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimgħa ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiehdu d-doża maqbuża fil-ġurnata skedata li jmiss. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimagħtejn ta' Avtozma fi żmien sebat ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiehdu d-doża maqbuża immedjatement u d-doża li jmiss fil-ġurnata skedata li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani:*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani b'età ta' >65 sena.

#### *Indeboliment tal-kliwi:*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Avtozma ma kienx studjat f'pazjenti b'indebolimenti tal-kliwi sever (ara sezzjoni 5.2). F'dawn il-pazjenti l-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata mill-viċin.

#### *Indeboliment tal-fwied:*

Avtozma ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet tad-doża.

#### *Pazjenti pedjatriċi:*

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' Avtozma fit-tfal mit-twelid sa inqas minn sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Bidla fid-doża għandha tkun ibbażata biss fuq bidla konsistenti fil-piż tal-ġisem tal-pazjent maż-żmien. Avtozma jista' jintuża waħdu jew flimkien ma' MTX.

#### *Pazjenti b'sJIA*

Il-pożoloġija rakkomandata f'pazjenti b'età ta' aktar minn 12-il sena hija ta' 162 mg taht il-ġilda darba fil-ġimgħa f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew ta' 162 mg taht il-ġilda darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg.

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 12-il sena.

Il-pazjenti jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu Avtozma taht il-ġilda.

#### *Pazjenti b'pJIA:*

Il-pożoloġija rakkomandata f'pazjenti b'età ta' aktar minn 12-il sena hija ta' 162 mg taht il-ġilda darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew ta' 162 mg taht il-ġilda darba kull 3 ġimgħat f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg.

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 12-il sena.

Aġġustamenti fid-doża minhabba anormalitajiet tal-laboratorju (sJIA u pJIA)

Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' medikazzjonijiet oħra li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi mmodifikata jew id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u d-dożaġġ ta' tocilizumab għandu jiġi interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun ġiet evalwata. Peress li hemm ħafna kondizzjonijiet komorbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA jew pJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

| Valur tal-Laboratorju | Azzjoni                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 sa 3 x ULN        | Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jingħata fl-istess waqt.<br><br>Għal żidiet persistenti f'din il-medda, interrompi Avtozma sakemm ALT/AST jerrgħu lura għan-normal.            |
| > 3 x ULN sa 5x ULN   | Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jingħata fl-istess waqt.<br><br>Interrompi d-dożaġġ ta' Avtozma sakemm < 3x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet ta' hawn fuq għal >1 sa 3x ULN. |
| > 5x ULN              | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.  |

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) baxx

| Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10 <sup>9</sup> /L) | Azzjoni                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC > 1                                              | Ibqa' bl-istess doża.                                                                                                                                                                  |
| ANC 0.5 sa 1                                         | Interrompi d-dożaġġ ta' Avtozma.<br><br>Meta l-ANC jiżdied għal > 1 x 10 <sup>9</sup> /L erga' ibda Avtozma.                                                                           |
| ANC < 0.5                                            | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali. |

- Għadd ta' plejtlits baxx

| Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10 <sup>3</sup> /μL) | Azzjoni                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 sa 100                                             | Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jingħata fl-istess waqt.<br><br>Interrompi d-dożaġġ ta' Avtozma.<br><br>Meta l-għadd ta' plejtlits ikun ta' > 100 x 10 <sup>3</sup> /μL erga' ibda Avtozma. |
| < 50                                                  | Waqqaf Avtozma.<br><br>Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Avtozma f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.               |

Tnaqqis fil-frekwenza tad-dożaġġ ta' tocilizumab minhabba anormalitajiet tal-laboratorju ma ġiex studjat f'pazjenti b'sJIA jew pJIA.

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għal għoti taht il-ġilda ta' Avtozma fi tfal b'kondizzjonijiet oħra li mhumiex sJIA jew pJIA ma għewx determinati.

Data disponibbli bil-formulazzjoni IV tissuggerixxi li titjib kliniku jiġi osservat fi żmien 12-il ġimgħa mill-bidu tat-trattament b'tocilizumab. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent li ma juri l-ebda titjib f'dan iż-żmien.

#### Doża maqbuża

Jekk pazjent b'sJIA jaqbez injezzjoni taht il-ġilda ta' darba fil-ġimgħa ta' Avtozma fi żmien 7 ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża maqbuża fil-jum skedat li jkun imiss. Jekk pazjent jaqbez injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimgħtejn ta' Avtozma fi żmien 7 ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża maqbuża immedjatament u jieħdu d-doża li jkun imiss fil-jum skedat li jkun imiss.

Jekk pazjent b'pJIA jaqbez injezzjoni taht il-ġilda ta' Avtozma fi żmien 7 ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jieħdu d-doża maqbuża malli jiftakru u jieħdu d-doża li jkun imiss fil-hin skedat tas-soltu. Jekk pazjent jaqbez injezzjoni taht il-ġilda ta' Avtozma b'aktar minn 7 ijiem mid-doża skedata jew ma jkunx ċert meta għandu jinjetta Avtozma, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Avtozma huwa għall-użu taht il-ġilda.

Wara tahrig xieraq fit-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Avtozma jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Il-kontenut kollu (0.9 mL) tal-pinna mimlija għal-lest għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati (addome, koxxa u l-parti ta' fuq tad-driegħ), għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jingħataw f'għaziziet, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuggħa, imbengħla, ħamra, iebsa, jew mhux intatta.

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex titħawwad.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' Avtozma f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Avtozma formulazzjoni għal taht il-ġilda mhux maħsub biex jingħata fil-vini.

#### Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

#### Infezzjonijiet

Kienu rappurtati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8, Effetti mhux mixtieqa). Trattament b'Avtozma m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, l-għoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' Avtozma f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jergħu jitfaċċaw jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet eżistenti (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun) li jistgħu jippredisponu lill-pazjenti għall-infezzjonijiet.

Huwa rakkomandat li f'pazjenti li jirċievu sustanzi immunosoppressivi b'hal Avtozma jkun hemm viġilanza sabiex infezzjonijiet serji jinstabu malajr kemm jista' jkun għax b'hekk is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni akuta jkunu jistgħu jitnaqqsu, minhabba soppressjoni ta' reattanti tal-fażi akuta. Meta pazjent jiġi vvalutat għall-infezzjoni potenzjali, għandhom jiġu kkunsidrati l-effetti ta' Avtozma fuq il-proteina reattiva Ċ (CRP - *C-reactive protein*), newtrofili u sinjali u sintomi ta' infezzjoni. Il-pazjenti, u l-ġenituri/persuni li jiehdu hsieb pazjenti b'sJIA jew pJIA, għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament meta jitfaċċaw xi sintomi li jissugġerixxu infezzjoni, sabiex tiġi assicurata valutazzjoni rapida u trattament xieraq.

#### *Tuberkulosi*

Kif rakkomandat għal trattamenti bijoloġiċi oħra, il-pazjenti kollha għandhom jiġu eżaminati għal infezzjoni tat-tuberkulosi (TB - *tuberculosis*) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'Avtozma. Pazjenti b'TB li mhux attiva għandhom jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda Avtozma. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' *tuberculin* tal-ġilda u ta' testijiet tad-demem ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunokompromessi.

Il-pazjenti, u l-ġenituri/persuni li jiehdu hsieb pazjenti b'sJIA jew pJIA għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk isseħħu sinjali/sintomi (eż., sogħla persistenti, irquqija żejda/telf ta' piż, deni ta' grad baxx) li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulosi waqt jew wara terapija b'Avtozma.

#### *Riattivazzjoni virali*

Riattivazzjoni virali (eż. virus tal-epatite B) kienet irrappurtata b'terapiji bijoloġiċi għall-RA. Fi studji kliniċi b'tocilizumab, kienu esklużi pazjenti li kellhom riżultat pożittiv għall-epatite.

#### *Komplikazzjonijiet ta' divertikulite*

Avvenimenti ta' perforazzjonijiet tad-divertikuli b'hal komplikazzjonijiet tad-divertikulite kienu rrappurtati b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati b'Avtozma (ara sezzjoni 4.8). Avtozma għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi storja preċedenti ta' ulċerazzjoni fl-intestini jew divertikulite. Pazjenti li jkollhom sintomi li juru potenzjal ta' komplikazzjoni ta' divertikulite, b'hal uġiġħ addominali, emorraġija u/jew bidla mhux spjegata fl-abitudni tal-ippurgar bid-deni għandhom jiġu evalwati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

#### *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrappurtati b'rabta ma' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'Avtozma, anki jekk ikunu rċewew medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva, l-ġhoti ta' Avtozma għandu jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u Avtozma għandu jitwaqqaf għal kollox.

#### *Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied*

Trattament b'Avtozma, speċjalment meta jingħata flimkien ma' MTX, jista' jkun assoċjat ma' żidiet fit-*transaminases* tal-fwied, għalhekk, għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat trattament ta' pazjenti b'mard attiv tal-fwied jew b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### *Tossiċità fil-fwied*

Ġew irrappurtati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti ħfief u moderati fil-livelli ta' *transaminases* tal-fwied ikkawżati minn trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet kienet osservata meta mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) intużaw flimkien ma' tocilizumab. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet oħra tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-bilirubina.

Ħsara serja fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, inklużi insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite u suffejra, ġew osservati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Ħsara serja fil-fwied seħhet minn ġimagħtejn sa aktar minn 5 snin wara l-bidu ta' tocilizumab. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu għajjnuna medika minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'Avtozma f'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta'  $> 1.5 \times \text{ULN}$ . F'pazjenti b'ALT jew AST fil-linja bażi ta'  $> 5 \times \text{ULN}$ , it-trattament mhux rakkomandat.

F'pazjenti b'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem. Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' Avtozma, ibbażati fuq il-livelli ta' *tansaminases* ara sezzjoni 4.2. Għal żidiet ta' ALT jew AST ta'  $> 3-5 \times \text{ULN}$ , it-trattament b'Avtozma għandu jitwaqqaf.

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi*

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits seħh wara trattament b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm żieda fir-riskju ta' newtopenija f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'antagonist ta' TNF.

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux rakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'ANC inqas minn  $2 \times 10^9/\text{L}$ . Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taħt  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). F'pazjenti li jiżviluppaw ANC ta'  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  jew għadd ta' plejtlits ta'  $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ , it-tkomplija tat-trattament mhijiex rakkomandata.

Newtopenija severa tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' infezzjonijiet serji, għalkemm sal-lum ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni ċara bejn tnaqqis fin-newtrofili u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji fil-provi kliniċi b'tocilizumab.

F'pazjenti b'RA u GCA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati 4 sa 8 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija u minn hemm 'il quddiem skont il-prattika klinika standard. Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati fid-doża bbażati fuq ANC u l-għadd tal-plejtlits, ara sezzjoni 4.2.

F'pazjenti b'sJIA u pJIA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati fil-ħin tat-tieni għoti u wara dan skont Prattika klinika tajba (ara sezzjoni 4.2).

#### *Parametri tal-lipidi*

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab kienu osservati żidiet fil-parametri tal-lipidi inkluż kolesterol totali, lipoproteina ta' densità baxxa (LDL - *low-density lipoprotein*), lipoproteina ta' densità għolja (HDL - *high-density lipoprotein*) u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti, ma kien hemm l-ebda żieda fl-indiċi ateroġeniċi, u żidiet fil-kolesterol totali irrispondew għal trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

F'pazjenti b'RA u GCA, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu stmati 4 sa 8 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija b'tocilizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi lokali għall-immaniġġjar tal-iperlipidimja.

#### *Disturbi newroloġiċi*

It-tobba għandhom joqgħodu attenti għal sintomi li potenzjalment juru bidu għal mard li jikkawża t-telf ta' majelin ċentrali. Fil-preżent il-potenzjal ta' tocilizumab li jikkawża telf ta' majelin ċentrali mhux magħruf.

### *Tumuri malinni*

Ir-riskju ta' tumuri malinni jiżdied f'pazjenti b'RA. Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jiżidu r-riskju ta' tumuri malinni.

### *Tilqim*

Vaċċini ħajjin u dawk bil-virus attenwat m'għandhomx jingħataw flimkien ma' tocilizumab peress li s-sigurtà klinika ma gietx stabbilita. Fi studju randomised *open-label*, pazjenti adulti b'RA ttrattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaċi jibnu rispons effettiv kemm għall-vaċċin ta' 23-valent pneumococcal polysaccharide kif ukoll għal dak tat-tossina tat-tetnu u dan kien komparabbli mar-rispons osservat f'pazjenti fuq MTX biss. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha speċjalment pazjenti anzjani, ikun ingħatalhom it-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel tinbeda terapija b'tocilizumab. L-intervall bejn tilqim ħaj u l-bidu ta' terapija b'tocilizumab għandu jkun skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim rigward sustanzi immunosoppressivi.

### *Riskju kardjovaskulari*

Pazjenti b'RA għandhom riskju oghla ta' mard kardjovaskulari u l-fatturi ta' riskju (eż. pressjoni għolja, iperlipidimja) għandhom ikunu mmanigġjati bħala parti mit-trattament standard regolari.

### *Tahlita ma' antagonisti ta' TNF*

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Avtozma ma' anagonisti ta' TNF jew trattamenti bijoloġiċi oħra għal pazjenti b'RA. Avtozma mhux rakkomandat biex jintuża ma' sustanzi bijoloġiċi oħra.

### *GCA*

Monoterapija ta' Avtozma m'għandhiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti peress li ma gietx stabbilita l-effikaċja f'dan l-ambjent. Il-glukokortikoidi għandhom jingħataw skont il-gudizzju mediku u l-linji gwida dwar il-prattika.

### *sJIA*

Sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi (MAS - *macrophage activation syndrome*) huwa disturb serju ta' periklu għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'sJIA. Fil-provi kliniċi, tocilizumab ma giex studjat f'pazjenti waqt episodju ta' MAS attiv.

### Eċċipjenti b'effett magħruf

#### *Polysorbate*

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 162 mg fiha 0.2 mg ta' polysorbate.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Il-pazjenti li għandhom allergija għal polysorbate m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

L-ghoti ta' doża waħda ta' 10 mg/kg Avtozma flimkien ma' 10-25 mg MTX darba kull ġimgħa ma kellu l-ebda effett ta' sinifikanza klinika fuq l-esponiment għal MTX.

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett ta' MTX, mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab f'pazjenti b'RA. F'pazjenti b'GCA ma kien osservat l-ebda effett ta' doża kumulattiva ta' kortikosteroidi fuq l-esponiment għal tocilizumab.

L-espressjoni tal-enzimi CYP450 tal-fwied hija soppressa minn ċitokini, bħal IL-6, li jstimulaw infjammazzjoni kronika. Għalhekk, l-espressjoni ta' CYP450 tista' titreġġa' lura meta tinbeda terapija b'inibitur qawwi ta' ċitokin bħal Avtozma.

Studji *in vitro* b'epatociti umani kkolturati wrew li IL-6 ikkawża tnaqqis fl-espressjoni tal-enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4. Tocilizumab jinnormalizza l-espressjoni ta' dawn l-enzimi.

Fi studju f'pazjenti b'RA, il-livelli ta' simvastatin (CYP3A4) naqsu b'57% ġimgħa wara doża waħda ta' tocilizumab, għal-livell simili għal, jew kemmxejn oghla minn dawk osservati f'individwi f'saħħithom.

Meta tinbeda jew titwaqqaf terapija b'tocilizumab, pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali li huma aġġustati individwalment u huma metabolizzati permezz ta' CYP450 3A4, 1A2 jew 2C9 (eż. methylprednisolone, dexamethasone, (bil-possibbiltà ta' sindrome ta' rtirar ta' glukokortikoidi orali), atorvastatin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, theophylline, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin, jew benzodiazepines) għandhom jiġu immonitorjati peress li d-doži jista' jkollhom bżonn li jiżiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-half-life ( $t_{1/2}$ ) tal-eliminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jippersisti għal ħafna ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara t-trattament.

##### Tqala

M'hemmx data adegwata dwar l-użu ta' Avtozma f'nisa tqal. Studji f'annimali urew riskju akbar ta' korrimment/mewt tal-embriju-fetu b'doża għolja (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

Avtozma m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm bżonn ċar.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk Avtozma jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-tnehhija ta' Avtozma fil-halib ma ġietx studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'Avtozma wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'Avtozma għall-omm.

##### Fertilità

Data mhux klinika disponibbli ma tissuggerixxi effett fuq il-fertilità waqt trattament b'Avtozma.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Tocilizumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8, sturdament).

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ġej minn 4510 pazjenti esposti għal tocilizumab fi provi kliniċi; il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu qed jiehdu sehem fi studji dwar RA (n=4009), filwaqt li l-esperjenza li jifdal ġejja minn studji dwar GCA (n=149), pJIA (n=240) u sJIA (n=112). Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab tul dawn l-indikazzjonijiet jibqa' simili u mhux differenzjat.

L-aktar Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina (ADRs - *Adverse Drug Reactions*) irrappurtati b'mod komuni kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġigh ta' ras, pressjoni għolja u zieda ta' ALT.

L-aktar ADRs serji kienu infezzjonijiet serji, komplikazzjonijiet tad-divertikulite, u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

ADRs minn provi kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tocilizumab ibbażati fuq rapporti ta' każijiet spontaġni, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' studju mingħajr intervent huma elenkati f'Tabella 1 u huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ) jew rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

*Tabella 1. Lista ta' ADRs li jsehhu f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab*

| Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA            | Kategorija ta' frekwenza bit-terminu ppreferut |                                                              |                              |                                                                                                |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Komuni ħafna                                   | Komuni                                                       | Mhux komuni                  | Rari                                                                                           |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                 | Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq | Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster | Divertikulite                |                                                                                                |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika         |                                                | Lewkopenija, Newtrogenija, Ipoġenimja                        |                              |                                                                                                |
| Disturbi fis-sistema immuni                        |                                                |                                                              |                              | Anafilassi (fatali) <sup>1,2, 3</sup>                                                          |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja                  |                                                |                                                              | Ipotirojdiżmu                |                                                                                                |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni           | Iperkolesterolimja*                            |                                                              | Ipertrigliceridemija         |                                                                                                |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       |                                                | Ugħ ta' ras, Sturdament                                      |                              |                                                                                                |
| Disturbi fl-ġajnejn                                |                                                | Konguntivite                                                 |                              |                                                                                                |
| Disturbi vaskulari                                 |                                                | Pressjoni għolja                                             |                              |                                                                                                |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali       |                                                | Sogħla, Qtugħ ta' nifs                                       |                              |                                                                                                |
| Disturbi gastro-intestinali                        |                                                | Ugħ addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite                    | Stomatite, Ulċera fl-istonku |                                                                                                |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   |                                                |                                                              |                              | Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffeja, Rari ħafna: Insuffiċjenza tal-fwied |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda |                                                | Raxx, Hakk, Urtikarja                                        |                              | Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>3</sup>                                                      |



| Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA                | Kategorija ta' frekwenza bit-terminu ppreferut |                                                                              |              |      |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|
|                                                        | Komuni hafna                                   | Komuni                                                                       | Mhux komuni  | Rari |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             |                                                |                                                                              | Nefrolitjasi |      |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni               | Edima periferali, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva                       |              |      |
| Investigazzjonijiet                                    |                                                | Żieda ta' transaminases epatiċi, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali* |              |      |

\* Jinkludu żidiet miġbura bhala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taht)

<sup>1</sup> Ara sezzjoni 4.3

<sup>2</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>3</sup> Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq iżda ma ġietx osservata fi provi kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata bhala l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% ikkalkulat abbażi tan-numru totali ta' pazjenti esposti għal TCZ fil-provi kliniċi.

## Użu għal taht il-ġilda

### RA

Is-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda f'RA tinkludi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab 162 mg mogħti kull ġimgha kontra 8 mg/kg fil-vini f'1262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċewew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunogeniċità osservati għal tocilizumab mogħti taht il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab fil-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oghla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taht il-ġilda fil-gruppi ta' għoti fil-vini.

### Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Waqt il-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur, f'SC-I, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 10.1% (64/631) u 2.4% (15/631) għall-injezzjonijiet ta' kull ġimgha ta' tocilizumab taht il-ġilda u placebo taht il-ġilda (grupp ta' għoti fil-vina), rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluz eritema, ħakk, uġiġh u ematoma) kienu ta' severità ħafifa sa moderata. Il-maġġoranza għaddew mingħajr l-ebda trattament u ħadd ma kellu bżonn iwaqqaf il-medicina.

### Anormalitajiet ematoloġiċi:

#### Newtrofili

Waqt il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  seħħ f'2.9% tal-pazjenti fuq id-doża taht il-ġilda ta' kull ġimgha.

Ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn it-tnaqqis fin-newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji.

#### Plejlits

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, l-ebda wiehed mill-pazjenti fuq id-doża SC ta' kull ġimgha ma kellu tnaqqis fl-għadd tal-plejlits għal  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

### *Żieda fit-transaminase tal-fwied*

Waq t monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  seħħet f'6.5% u f'1.4% tal-pazjenti, rispettivament fuq doża taħt il-ġilda ta' kull ġimgha.

### *Parametri tal-lipidi*

Waq t monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, 19% tal-pazjenti kellhom elevazzjonijiet sostnuti fil-kolesterol totali ta'  $> 6.2 \text{ mmol/L}$  (240 mg/dL), b'9% kellhom żieda sostnuta fl-LDL għal  $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$  (160 mg/dL) fuq id-doża taħt il-ġilda ta' kull ġimgha.

### Użu għal Taħt il-Ġilda

#### **sJIA**

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab mogħti taħt il-ġilda kien evalwat f'51 pazjent pedjatriku (b'età minn sena sa 17-il sena) b'sJIA. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA (ara s-sezzjoni Effetti Mhux Mixtieqa hawn fuq).

### *Infezzjonijiet*

Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab SC kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab IV.

### *Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni (ISRs - Injection Site Reactions)*

Fl-Istudju SC (WA28118), total ta' 41.2% (21/51) tal-pazjenti b'sJIA kellhom ISRs għal tocilizumab SC. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, ħakk, uġiġħ, u nefħa fis-sit tal-injezzjoni. Il-maġġoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda minnhom ma kienet teħtieġ li l-pazjent jiġi rtirat mit-ttrattament jew interruzzjoni tad-doża.

### *Anormalitajiet tal-Laboratorju*

Fl-Istudju SC *open-label* ta' 52 ġimgha (WA28118), seħħ tnaqqis fl-għadd ta' newtrofilu għal taħt  $1 \times 10^9/\text{L}$  fi 23.5% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC. Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal taħt  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  seħħ fi 2% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC. Żieda fl-ALT jew l-AST għal  $\geq 3 \times \text{ULN}$  seħħet f'9.8% u 4.0% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC, rispettivament.

### *Parametri tal-lipidi*

Fl-Istudju SC *open-label* ta' 52 ġimgha (WA28118), 23.4% u 35.4% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  fi kwalunkwe hin waqt it-ttrattament tal-istudju, rispettivament.

### Użu għal taħt il-ġilda

#### **pJIA**

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab mogħti taħt il-ġilda kien evalwat ukoll fi 52 pazjent pedjatriku b'pJIA. L-esponiment totali tal-pazjent għal tocilizumab fil-popolazzjoni b'pJIA b'kull esponiment kien ta' 184.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab IV u ta' 50.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab SC. B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'pJIA kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab bl-eċċezzjoni ta' ISRs (ara Tabella 1). Frekwenza oġġla ta' pazjenti b'pJIA kellhom ISRs wara injezzjonijiet ta' tocilizumab SC meta mqabbla ma' adulti b'RA.

### *Infezzjonijiet*

Fl-istudju dwar tocilizumab SC, ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab SC kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab IV.

### *Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni*

Total ta' 28.8% (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs għal tocilizumab SC. Dawn l-ISRs seħħew f'44% tal-pazjenti b'piz ta'  $\geq 30 \text{ kg}$  meta mqabbla ma' 14.8% tal-pazjenti taħt it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefħa, ematoma, uġiġħ u ħakk. L-ISRs kollha rrappurtati

kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet tehtieg li l-pazjent jiġi rtirat mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

#### *Anormalitajiet tal-Laboratorju*

Waqit monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' kull esponiment għal tocilizumab, sehh tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  fi 15.4% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC. Żieda fl-ALT jew l-AST ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  sehhiet f'9.6% u fi 3.8% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab SC, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'tocilizumab SC ma kellu tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

#### *Parametri tal-lipidi*

Fl-Istudju SC, 14.3% u 12.8% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  u fil-valur tal-kolesterol totali għal  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

#### Użu għal Taht il-Ġilda

##### **GCA**

Is-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda ġiet studjata fi studju wiehed ta' Fażi III (WA28119) b'251 pazjent b'GCA. It-tul totali ta' snin ta' pazjent fil-popolazzjoni ta' esponiment shiħ għal tocilizumab kien ta' 138.5 snin ta' pazjent matul il-fażi ta' 12-il xahar, *double blind* u bil-plaċebo bħala kontroll tal-istudju. Il-profil ta' sigurtà globali osservat fil-gruppi ta' trattament ta' tocilizumab kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab (ara Tabella 1).

#### *Infezzjonijiet*

Ir-rata ta' avvenimenti ta' infezzjoni/infezzjoni serja kienet ibbilanċjata bejn il-grupp ta' tocilizumab kull ġimgħa (200.2/9.7 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent) kontra l-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn (156.0/4.2 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent) u plaċebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn (210.2/12.5 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent).

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa, total ta' 6% (6/100) tal-pazjenti rrapportaw reazzjoni avversa li ssehhiet fis-sit tal-injezzjoni taht il-ġilda. Ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni bħala avveniment avvers serju jew li jehtieg twaqqif tat-trattament.

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi:*

##### *Newtrofili*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht  $1 \times 10^9/L$  sehh f'4% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa. Dan ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

##### *Plejtlits*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, pazjent wiehed (1%, 1/100) fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa kellu okkorrenza wahda temporanja ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits għal  $< 100 \times 10^3/\mu L$  mingħajr avvenimenti ta' fsada assoċjati. Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits għal inqas minn  $100 \times 10^3/\mu L$  ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

#### *Żidiet ta' transaminase tal-fwied*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, żieda fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  sehhiet fi 3% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel ma' 2% fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u l-ebda pazjent fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn. Żieda fl-AST ta'  $> 3 \text{ ULN}$  sehhiet f'1% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħa, meta mqabbla mal-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

### *Parametri tal-lipidi*

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, 34% tal-pazjenti kellhom żidiet sostnuti fil-kolesterol totali ta' > 6.2 mmol/L (240 mg/dL), bi 15% li kellhom zieda sostnuta f'LDL għal  $\geq 4.1$  mmol/L (160 mg/dL) fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa.

### Użu fil-vini

#### **RA**

Is-sigurtà ta' tocilizumab kienet studjata f'4 studji bil-placebo bħala kontroll (studji II, III, IV u V), studju wieħed b'MTX bħala kontroll (studju I) u l-perjodi ta' estensjoni tagħhom (ara sezzjoni 5.1).

Il-perjodu *double-blind* ikkontrollat kien ta' 6 xhur f'erba' studji (studji I, III, IV u V) u kien sa sentejn fi studju wieħed (studju II). Fl-istudji *double-blind* u kkontrollat, 774 pazjent irċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent irċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra u 288 pazjent irċevew monoterapija ta' tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul tinkludi l-pazjenti kollha li rċevew tal-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perjodu *double-blind* u kkontrollat jew fil-fażi *open label* ta' estensjoni fl-istudji. Minn 4009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3577 irċevew trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3296 għal mill-inqas sena, 2806 irċevew trattament għal mill-inqas sentejn u 1222 għal 3 snin.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Infezzjonijiet*

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha rrapportati b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' trattament b'DMARDs kienet ta' 127 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbla ma' 112-il avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet b'tocilizumab kienet ta' 108 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent.

Fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata ta' infezzjonijiet serji b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs kienet ta' 5.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent meta mqabbla ma' 3.9 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fl-istudju ta' monoterapija, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 3.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' tocilizumab u 1.5 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' MTX.

Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji (ikkawżati mill-batterja, virusis u mill-moffa) kienet ta' 4.7 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent. Infezzjonijiet serji li ġew irrappurtati, uħud b'riżultat fatali, kienu jinkludu tuberkułosi attiva, li tista' tiġi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew extrapulmonari, infezzjonijiet invażivi fil-pulmun, inkluż kandidajasi, *aspergillosis*, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika.

Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

#### *Marda tal-interstizju tal-pulmun*

Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet. Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (inkluż pulmonite u fibrozi pulmonari), li wħud minnhom kellhom riżultati fatali.

#### *Perforazzjoni gastro-intestinali*

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija ta' tocilizumab. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. Rapporti ta' perforazzjoni gastro-intestinali dwar tocilizumab kienu

rrappurtati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastro-intestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

#### *Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti magħżula li jseħhu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) kienu rrappurtati minn 6.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD u f'5.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARD. Avvenimenti rrappurtati waqt l-infużjoni fil-biċċa l-kbira kienu episodji ta' pressjoni għolja; avvenimenti rrappurtati fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni kienu uġiġh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn l-avvenimenti ma llimitawx it-trattament.

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (iseħhu f'total ta' 8/4,009 pazjenti, 0.2%) kienet diversi drabi oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament, kienu rrappurtati f'total ta' 56 minn 4,009 pazjenti (1.4%) ittrattati b'tocilizumab waqt l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt trattament b'tocilizumab fil-vini (ara sezzjoni 4.4).

#### *Anormalitajiet ematoloġiċi:*

##### *Newtrofili*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  seħh f'3.4% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' < 0.1% tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Madwar nofs il-pazjenti li żviluppaw ANC ta' <  $1 \times 10^9/L$  għamlu hekk fi żmien 8 ġimgħat wara li bdiet it-terapija. Tnaqqis taħt  $0.5 \times 10^9/L$  kienu rrappurtati f'0.3% tal-pazjenti li rċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs. Kienu rrappurtati infezzjonijiet flimkien ma' newtropenija.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

##### *Plejlits*

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' plejlits taħt  $100 \times 10^3/\mu L$  seħh f'1.7% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' < 1% fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Dan it-tnaqqis seħh mingħajr avvenimenti ta' fsada assoċjati.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejlits baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti rari ħafna ta' panċitopenija.

#### *Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied*

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur żidiet temporanji fl-ALT/AST ta' > 3 x ULN kienu osservati f'2.1% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg meta mqabbla ma' 4.9% tal-pazjenti fuq MTX u f'6.5% tal-pazjenti li rċevew 8 mg/kg tocilizumab flimkien ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5% tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs.

Iż-żieda ta' mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenza oghla ta' dawn iż-żidiet. Żidiet ta' ALT/AST ta' > 5 x ULN kienu osservati f'0.7% tal-pazjenti fuq tocilizumab bħala monoterapija u f'1.4% tal-pazjenti fuq tocilizumab flimkien ma' DMARDs, fejn il-maġġoranza tagħhom twaqqilhom it-trattament ta' tocilizumab b'mod permanenti. Waqt il-perjodu *double-blind* u kkontrollat, l-inċidenza ta' bilirubina indiretta oghla mil-limitu ta' fuq tan-normal, miġbura bħala parametru ta' rutina tal-laboratorju, kienet ta' 6.2% f'pazjenti ttrattati b'8 mg/kg tocilizumab + DMARD. Total ta' 5.8% tal-pazjenti kellhom żieda ta' bilirubina indiretta ta' > 1 sa 2 x ULN u 0.4% kellhom żieda ta' > 2 x ULN.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni fl-ALT/AST baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Parametri tal-lipidi*

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur kienu rrapportati b'mod komuni żidiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesterol totali, trigliċeridi, kolesterol LDL, u/jew kolesterol HDL. B'monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju kien osservat li madwar 24% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab fil-provi kliniċi kellhom żidiet sostenuti fil-kolesterol totali ta'  $\geq 6.2$  mmol/L, bi 15% li kellhom żieda sostenuta f'LDL għal  $\geq 4.1$  mmol/L. Żidiet fil-parametri tal-lipidi rrispondew għal trattament b'sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' żidiet fil-parametri tal-lipidi baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur.

#### *Tumuri malinni*

M'hemmx biżżejjed *data* klinika biex tiġi stmata l-inċidenza potenzjali ta' tumuri malinni wara esponiment għal tocilizumab. Valutazzjonijiet ta' sigurtà fit-tul għadhom sejrin.

#### *Reazzjonijiet tal-gilda*

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti rari tas-Sindrome ta' Stevens-Johnson.

#### Immunogeniċità

Antikorpi kontra tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew l-avvenimenti avversi.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm *data* limitata disponibbli dwar doża eċċessiva ta' tocilizumab. Kien irrappurtat każ wiehed ta' doża eċċessiva aċċidentali fejn pazjent b'majeloma multipla rċieva doża waħda ta' 40 mg/kg mogħtija fil-vini. Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi.

Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera f'saħħithom li rċewew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm kienet osservata newtopenija li tillimita d-doża.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressivi, Inibituri ta' interleukin; Kodiċi ATC: L04AC07.

Avtozma huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tocilizumab jintrabat b'mod speċifiku mar-riċetturi ta' IL-6, kemm daww li huma solubbli kif ukoll daww li huma marbutin mal-membrana (sIL-6R u mIL-6R). Intwera li tocilizumab jinibixxi s-sinjalar medjat minn sIL-6R u mIL-6R. IL-6 huwa ċitokin pro-infjammatorju b'aktar minn effett wiehed magħmul minn ħafna tipi ta' ċelluli fosthom ċelluli T u B, monoċiti u fibroblasti. IL-6 huwa involut

f' diversi proċessi fiżjoloġiċi bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, induzzjoni tas-sekrezzjoni ta' immunoglobulini, induzzjoni ta' sintesi ta' proteini tal-fwied ta' fażi akuta u stimulazzjoni ta' emopoiesi. IL-6 kien implikat fil-patoġenesi tal-mard inkluż mard infjammatorju, osteoporozzi u neoplażja.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fi studji klinici b'tocilizumab dwar RA, kien osservat tnaqqis rapidu f'CRP, fir-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (ESR - *erythrocyte sedimentation rate*), f'amyloid A fis-serum (SAA - *serum amyloid A*) u fibrinogen. Konsistenti mal-effett fuq is-sustanzi li jiehdu parti fir-reazzjoni tal-fażi akuta, trattament b'tocilizumab kien assoċjat ma' tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-firxa normali. Kienu osservati żidiet fil-livelli tal-emoglobina, minhabba li tocilizumab inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżdied id-disponibilità tal-hadid. F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-firxa normali kien osservat mit-tieni ġimgħa, bit-tnaqqis miżmum waqt it-trattament.

Fl-istudju kliniku dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet żgħar fil-konċentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'dożi minn 2 sa 28 mg/kg fil-vini u 81 sa 162 mg taħt il-ġilda, l-ghadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell jumejn sa hamest ijiem wara l-ghoti. Wara dan, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja bażi b'mod dipendenti mid-doża. Pazjenti b'RA u GCA wrew tnaqqis simili (għall-individwi f'saħħithom) fl-ghadd assolut ta' newtrofili wara l-ghoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

#### Użu għal taħt il-ġilda

##### **RA**

#### Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' għoti taħt il-ġilda ta' tocilizumab biex itaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA u r-rispons radjografiku, kienet evalwata f'żewġ studji randomised, *double-blind*, ikkontrollati u b'aktar minn ċentru wiehded. Għall-Istudju I (SC-I), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 4 ġogi juġgħu u 4 ġogi minfuħin fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha rċevew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Għall-Istudju II (SC-II), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 8 ġogi juġgħu u 6 ġogi minfuħin fil-linja bażi.

Bidla minn 8 mg/kg fil-vini darba kull 4 ġimgħat għal 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa, se tbiddel l-esponiment fil-pazjent. Il-firxa tvarja skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (tiżdied f'pazjenti b'piż tal-ġisem baxx u tonqos f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli) iżda r-riżultat kliniku huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti ttrattati fil-vini.

#### Rispons kliniku

L-Istudju SC-I iavaluta pazjenti b'RA attiva modetata sa severa li kellhom rispons kliniku inadegwat għat-terapija reumatoloġika eżistenti tagħhom, inkluż DMARD(s) wiehded jew aktar fejn madwar 20% kellhom storja ta' rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur ta' TNF wiehded. F'SC-I, 1,262 pazjent kienu randomized 1:1 biex jirċievu tocilizumab taħt il-ġilda 162 mg kull ġimgħa jew tocilizumab 8 mg/kg fil-vini kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARD(s) mhux bijoloġiċi. Il-punt finali primarju fl-istudju kien id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR20 f'ġimgħa 24.

Ir-riżultati mill-Istudju SC-I huma murija f'Tabella 2.

Tabella 2. Risponsi ta' ACR fl-istudju SC-I (% ta' pazjenti) f'Ġimgha 24

|                                  | SC-I <sup>a</sup>                                |                                    |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                  | TCZ SC 162 mg<br>kull ġimgha<br>+ DMARD<br>N=558 | TCZ IV 8 mg/kg<br>+ DMARD<br>N=537 |
| ACR20 Ġimgha 24                  | 69.4%                                            | 73.4%                              |
| Differenza miżghuna (CI ta' 95%) | -4.0 (-9.2, 1.2)                                 |                                    |
| ACR50 Ġimgha 24                  | 47.0%                                            | 48.6%                              |
| Differenza miżghuna (CI ta' 95%) | -1.8 (-7.5, 4.0)                                 |                                    |
| ACR70 Ġimgha 24                  | 24.0%                                            | 27.9%                              |
| Differenza miżghuna (CI ta' 95%) | -3.8 (-9.0, 1.3)                                 |                                    |

TCZ = tocilizumab

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

Pazjenti fl-Istudju SC-I kellhom Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28) medju fil-linja bażi ta' 6.6 u 6.7 fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda u fil-vini, rispettivament. F'ġimgha 24, kien osservat tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi (titjib medju) ta' 3.5 fiż-żewġ gruppi ta' trattament, u proporzjon komparabbli ta' pazjenti kienu kisbu DAS28 ta' remissjoni klinika (DAS28 < 2.6) fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda (38.4%) u fil-vini (36.9%).

#### Rispons radjografiku

Ir-rispons radjografiku ta' għoti taht il-ġilda ta' tocilizumab kien evalwat fi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed f'pazjenti b'RA attiva (SC-II). L-Istudju SC-II ivvaluta pazjenti b'RA attiva moderata sa severa li kellhom rispons kliniku inadegwat għat-terapija reumatoloġika eżistenti tagħhom, inkluż DMARD(s) wiehed jew aktar fejn madwar 20% kellhom storja ta' rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur ta' TNF wiehed. Il-pazjenti kienu mehtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva ddiġanjostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 8 ġogi juġġu u 6 ġogi minfuħin fil-linja bażi. F'SC-II, 656 pazjent kienu randomised 2:1 għal tocilizumab 162 mg taht il-ġilda kull ġimagħtejn jew placebo, flimkien ma' DMARD(s) mhux bijoloġiċi.

Fl-Istudju SC-II, l-inibizzjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjografiku u mfissra bħala bidla mil-linja bażi fil-punteġġ Sharp totali medju (mTSS - *mean total Sharp score*) modifikat skont van der Heijde. F'ġimgha 24, intweriet inibizzjoni ta' hsara strutturali, bi progressjoni radjografika inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab taht il-ġilda meta mqabbel mal-placebo (mTSS medju ta' 0.62 kontra 1.23, p=0.0149 (van Elteren). Dawn ir-riżultati huma konsistenti ma' daww osservati f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab fil-vini.

Fl-Istudju SC-II, f'ġimgha 24 kien hemm ACR20 ta' 60.9%, ACR50 ta' 39.8% u ACR70 ta' 19.7% għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda kull ġimagħtejn kontra ACR20 ta' 31.5%, ACR50 ta' 12.3% u ACR70 ta' 5.0% ta' placebo. Il-pazjenti kellhom DAS28 medja fil-linja bażi ta' 6.7 fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda u ta' 6.6 fil-grupp tal-placebo. F'ġimgha 24, kien osservat tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi ta' 3.1 fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda u ta' 1.7 fil-grupp tal-placebo, u għal DAS28 ta' < 2.6, 32.0% kienu osservati fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda u 4.0% fil-grupp tal-placebo.

#### Riżultati relatati mas-saħħa u mal-kwalità tal-ħajja

Fl-Istudju SC-I, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien ta' 0.6 kemm fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda kif ukoll fil-grupp ta' għoti fil-vini. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'ġimgha 24 (bidla mil-linja bażi ta' ≥ 0.3 unità) kien ukoll komparabbli fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda (65.2%) kontra għoti fil-vini (67.4%), b'differenza miżghuna fi proporzjonijiet ta' -2.3% (CI ta' 95% - 8.1, 3.4). Għal SF-36, il-bidla medja mil-linja bażi f'ġimgha 24 fil-punteġġ tal-komponent mentali kienet ta' 6.22 għall-grupp ta' għoti taht il-ġilda u ta' 6.54 għall-grupp ta' għoti fil-vini, u għall-punteġġ tal-komponent fiżiku kienet ukoll simili b'9.49



għall-grupp ta' għoti taht il-ġilda u 9.65 għall-grupp ta' għoti fil-vini.

Fl-Istudju SC-II, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kien oghla b'mod sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħtejn (0.4) kontra placebo (0.3). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'ġimgħa 24 (bidla mil-linja bażi ta'  $\geq 0.3$  unità) kien oghla għal tocilizumab taht il-ġilda kull ġimgħtejn (58%) kontra placebo (46.8%). SF-36 (bidla medja fil-puntegġi tal-komponent mentali u fiżiku) kien oghla b'mod sinifikanti bil-grupp ta' tocilizumab taht il-ġilda (6.5 u 5.3) kontra placebo (3.8 u 2.9).

#### Użu għal Taht il-Ġilda

##### **sJIA**

##### Effikaċja Klinika

Studju ta' 52 ġimgħa, *open-label*, b'aktar minn centru wieħed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà (WA28118) twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża SC xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli ma' daww tal-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg (n=26) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimgħa (QW - *every week*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n=25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 10 ijiem (Q10D - *every 10 days*; n=8) jew kull ġimgħtejn (Q2W - *every 2 weeks*; n=17) għal 52 ġimgħa. Minn dawn il-51 pazjent, 26 (51%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 25 (49%) kienu qed jirċievu tocilizumab IV u qalbu għal tocilizumab SC fil-linja bażi.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab SC tejjeb il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja inkluż il-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu TCZ qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'tocilizumab IV għal dak b'tocilizumab SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u  $\geq 30$  kg).

#### Użu għal Taht il-Ġilda

##### **pJIA**

##### Effikaċja Klinika

Studju ta' 52 ġimgħa, *open-label*, b'aktar minn centru wieħed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża taht il-ġilda xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli ma' daww tal-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimgħtejn (Q2W - *every 2 weeks*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 27) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 3 ġimgħat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 ġimgħa. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 15 (29%) kienu qed jirċievu tocilizumab IV u qalbu għal tocilizumab SC fil-linja bażi.

Il-korsijiet ta' tocilizumab SC ta' 162 mg Q3W għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg u ta' 162 mg Q2W għall-pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg rispettivament jipprovdu esponiment PK u risponsi PD biex jappoġġjaw riżultati ta' effikaċja u sigurtà simili għal daww miksuba bil-korsijiet approvati ta' tocilizumab IV għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab SC tejjeb il-medjan tal-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71 għall-pazjenti li qatt ma ħadu tocilizumab qabel u żamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'tocilizumab IV għal SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u  $\geq 30$  kg).

## Użu għal Taħt il-Ġilda

### GCA

#### Effikaċja klinika

L-Istudju WA28119 kien studju dwar superjorità, każwali, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-blind*, bil-plaċebo bħala kontroll, ta' Fażi III li twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA.

Mitejn u wiehed u ħamsin (251) pazjent b'GCA li dehret għall-ewwel darba jew li reġgħet tfaċċat kienu rreġistrati u assenjati għal wiehed minn erba' gruppi ta' trattament. L-istudju kien jikkonsisti minn perjodu blinded ta' 52 ġimgha (Parti 1), segwit minn 104 ġimgha ta' estensjoni open-label (Parti 2). L-iskop ta' Parti 2 kien li tiġi deskritta s-sigurtà fit-tul u ż-żamma tal-effikaċja wara 52 ġimgha ta' terapija b'tocilizumab, biex tiġi esplorata r-rata ta' rikaduta u l-htieġa ta' terapija b'tocilizumab ta' aktar minn 52 ġimgha, u biex tinkiseb informazzjoni dwar il-potenzjal fit-tul tal-effett ta' tocilizumab li jiffranka l-użu ta' steroidi

Żewġ dożi taħt il-ġilda ta' tocilizumab (162 mg kull ġimgha u 162 mg kull ġimagħtejn) tqabblu ma' żewġ gruppi differenti ta' plaċebo bħala kontroll magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1:1.

Il-pazjenti kollha rċewew terapija bi glukokortikoidi (prednisone) fl-isfond. Kull wiehed mill-gruppi ttrattati b'tocilizumab u wiehed mill-gruppi ttrattati bi plaċebo segwew kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 26 ġimgha, filwaqt li t-tieni grupp ittrattat bil-plaċebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 52 ġimgha, maħsub biex ikun aktar konformi mal-prattika standard.

It-tul tat-terapija bi glukokortikoidi matul l-iskrinjar u qabel ma nbda tocilizumab (jew plaċebo), kien simili fl-4 gruppi ta' trattament kollha (ara Tabella 3).

Tabella 3. Tul tat-Terapija b'Kortikosteroidi Matul l-Iskrinjar fl-Istudju WA28119

|            | <b>Plaċebo<br/>+ 26 ġimgha<br/>ta' prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=50</b> | <b>Plaċebo<br/>+ 52 ġimgha ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=51</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimgha<br/>+ 26 ġimgha ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil- mod<br/>għax-xejn<br/>N=100</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimagħtejn<br/>+ 26 ġimgha ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil- mod<br/>għax-xejn<br/>N=49</b> |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tul (jiem) |                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| Medja (SD) | 35.7 (11.5)                                                                                   | 36.3 (12.5)                                                                                   | 35.6 (13.2)                                                                                                                      | 37.4 (14.4)                                                                                                                         |
| Medjan     | 42.0                                                                                          | 41.0                                                                                          | 41.0                                                                                                                             | 42.0                                                                                                                                |
| Min - Max  | 6 - 63                                                                                        | 12 - 82                                                                                       | 1 - 87                                                                                                                           | 9 - 87                                                                                                                              |

Il-punt finali primarju tal-effikaċja evalwat skont il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta hielsa minn steroidi f'ġimgha 52 fuq tocilizumab flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn imqabbel ma' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, intlaħaq (Tabella 4).

Il-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja bbażat ukoll fuq il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f'ġimgha 52, li qabbel tocilizumab flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, intlaħaq ukoll (Tabella 4).

Kien osservat effett superjuri statistikament sinifikanti tat-trattament favur tocilizumab fuq il-plaċebo fil-kisba ta' remissjoni sostnuta hielsa minn steroidi f'ġimgha 52 fuq tocilizumab flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma'

26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u ma' placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f' ġimgħa 52 qed jintwera fit-Tabella 4.

#### Punti Finali Sekondarji

Il-valutazzjoni tal-hin sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel mal-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u għall-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone (meta mqabbel f'livell ta' sinifikanza ta' 0.01). Doża ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa wriet ukoll tnaqqis klinikament sinifikanti fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone f' pazjenti li daħlu fil-prova b'GCA li tirkadi kif ukoll f'dawk b'marda b'bidu ġdid (Tabella 4).

#### Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi

Id-doża kumulattiva ta' prednisone f' ġimgħa 52 kienet sinifikament aktar baxxa fiż-żewġ gruppi b'doża ta' tocilizumab meta mqabbel maż-żewġ gruppi tal-placebo (Tabella 4). F'analizi separata tal-pazjenti li rċewew *escape* prednisone biex jittrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 ġimgħa, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċewew *escape* prednisone fil-gruppi ta' tocilizumab kull ġimgħa u kull ġimgħa kienet 3129.75 mg u 3847 mg, rispettivament. It-tnejn kienet ferm aktar baxxi minn dawk fil-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, ta' 4023.5 mg u 5389.5 mg rispettivament.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja mill-Istudju WA28119

|                                                                                                             | Placebo<br>+ 26 ġimgħa<br>ta' prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-xejn<br>N=50 | Placebo<br>+ 52 ġimgħa<br>ta' prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-<br>xejn<br>N=51 | Tocilizumab<br>162 mg SC kull<br>ġimgħa<br>+ 26 ġimgħa ta'<br>prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-xejn<br>N=100 | Tocilizumab<br>162 mg SC kull<br>ġimgħa<br>+ 26 ġimgħa ta'<br>prednisone<br>mnaqqas bil-<br>mod għax-xejn<br>N=49 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Punt Finali Primarju</b>                                                                                 |                                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| ****Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo+26)                                          |                                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Persuni b'Rispons f'Ġimgħa 52, n (%)                                                                        | 7 (14%)                                                                           | 9 (17.6%)                                                                             | 56 (56%)                                                                                                           | 26 (53.1%)                                                                                                        |
| Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)                                                | N/A                                                                               | N/A                                                                                   | 42%*<br>(18.00, 66.00)                                                                                             | 39.06%*<br>(12.46, 65.66)                                                                                         |
| <b>Punt Finali Sekondarju Ewlieni</b>                                                                       |                                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo+52)                                              |                                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Persuni b'Rispons f'Ġimgħa 52, n (%)                                                                        | 7 (14%)                                                                           | 9 (17.6%)                                                                             | 56 (56%)                                                                                                           | 26 (53.1%)                                                                                                        |
| Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)                                                | N/A                                                                               | N/A                                                                                   | 38.35%*<br>(17.89, 58.81)                                                                                          | 35.41%**<br>(10.41, 60.41)                                                                                        |
| <b>Punti Finali Sekondarji Ohrajn</b>                                                                       |                                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup> (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo+26)<br>HR (CI ta' 99%) | N/A                                                                               | N/A                                                                                   | 0.23*<br>(0.11, 0.46)                                                                                              | 0.28**<br>(0.12, 0.66)                                                                                            |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup> (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo+52)<br>HR (CI ta' 99%) | N/A                                                                               | N/A                                                                                   | 0.39**<br>(0.18, 0.82)                                                                                             | 0.48<br>(0.20, 1.16)                                                                                              |

|                                                                                                                                           | <b>Plaċebo<br/>+ 26 ġimgha<br/>ta' prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=50</b> | <b>Plaċebo<br/>+ 52 ġimgha<br/>ta' prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-<br/>xejn<br/>N=51</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimgha<br/>+ 26 ġimgha ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=100</b> | <b>Tocilizumab<br/>162 mg SC kull<br/>ġimagħtejn<br/>+ 26 ġimgha ta'<br/>prednisone<br/>mnaqqas bil-<br/>mod għax-xejn<br/>N=49</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti li jirkadu; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo +26)<br>HR (CI ta' 99%)   | N/A                                                                                           | N/A                                                                                                | 0.23***<br>(0.09,0.61)                                                                                                           | 0.42<br>(0.14, 1.28)                                                                                                                |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti li jirkadu; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo + 52)<br>HR (CI ta' 99%)  | N/A                                                                                           | N/A                                                                                                | 0.36<br>(0.13, 1.00)                                                                                                             | 0.67<br>(0.21, 2.10)                                                                                                                |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo +26)<br>HR (CI ta' 99%)  | N/A                                                                                           | N/A                                                                                                | 0.25***<br>(0.09, 0.70)                                                                                                          | 0.20***<br>(0.05, 0.76)                                                                                                             |
| Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA <sup>1</sup><br>(Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta'<br>Tocilizumab kontra Plaċebo + 52)<br>HR (CI ta' 99%) | N/A                                                                                           | N/A                                                                                                | 0.44<br>(0.14, 1.32)                                                                                                             | 0.35<br>(0.09, 1.42)                                                                                                                |
| <i>Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi<br/>(mg)</i>                                                                                      | 3296.00                                                                                       | N/A                                                                                                | 1862.00*                                                                                                                         | 1862.00*                                                                                                                            |
| <i>medjan f'Ġimgha 52 (gruppi ta'<br/>Tocilizumab kontra<br/>Plaċebo+26<sup>2</sup>)</i>                                                  | N/A                                                                                           | 3817.50                                                                                            | 1862.00*                                                                                                                         | 1862.00*                                                                                                                            |
| <i>medjan f'Ġimgha 52 (gruppi ta'<br/>Tocilizumab kontra Plaċebo<br/>+52<sup>2</sup>)</i>                                                 |                                                                                               |                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| <b>Punti Finali Exploratorji</b>                                                                                                          |                                                                                               |                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| Rata ta' rkadar fis-sena, Ġimgha 52 <sup>§</sup>                                                                                          | 1.74                                                                                          | 1.30                                                                                               | 0.41                                                                                                                             | 0.67                                                                                                                                |
| Medja (SD)                                                                                                                                | (2.18)                                                                                        | (1.84)                                                                                             | (0.78)                                                                                                                           | (1.10)                                                                                                                              |

\* p< 0.0001

\*\* p< 0.005 (limitu għal sinifikanza għal testijiet ta' superjorità primarji u sekondarji ewlenin)

\*\*\*Valur p deskrittiv < 0.005

\*\*\*\*Rikaduta: rikorrenza ta' sinjali jew sintomi ta' GCA u/jew ESR ≥ 30 mm/siegħa – Żieda fid-doża meħtieġa ta' prednisone

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

Remissjoni sostnuta: remissjoni minn ġimgha 12 sa ġimgha 52 – Il-pazjenti jridu jaderixxu mal-prednisone mnaqqas bil- mod għax-xejn iddefinit mill-protokoll

<sup>1</sup> analiżi taż-żmien (f'jiem) bejn remissjoni klinika u l-ewwel irkadar tal-marda

<sup>2</sup> valuri p huma determinati bl-użu ta' analiżi Van Elteren għal data mhux parametrika

<sup>§</sup> analiżi statistiċi ma twettqux

N/A= Mhux applikabbli

HR = Proporzjon ta' Periklu

CI = Intervall ta' Kunfidenza

### Riżultati tal-Kwalità tal-Ħajja

Fl-Istudju WA28119, ir-riżultati SF-36 kienu separati f'punteġġi ta' sommarju ta' komponent fiżiku u mentali (PCS u MCS - *physical component summary and mental component summary*, rispettivament). Il-bidla medja f'PCS mil-linja bażi sa ġimgha 52 kienet oġġla (li turi aktar titjib) fil-gruppi ta' doża ta' tocilizumab kull ġimgha u kull ġimagħtejn [4.10, 2.76, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-plaċebo [plaċebo flimkien ma' 26 ġimgha; -0.28, plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha; -1.49], għalkemm il-paragun bejn il-grupp ta' tocilizumab kull ġimgha flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u l-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn (5.59, CI ta' 99%: 8.6, 10.32) biss wera differenza statistikament

sinifikanti ( $p = 0.0024$ ). Għal MCS, il-bidla medja mil-linja bażi sa ġimgha 52 kemm għall-grupp ta' doża ta' tocilizumab ta' kull ġimgha kif ukoll ta' kull ġimagħtejn [7.28, 6.12, rispettivament] kienet oghla mill-grupp ta' placebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn [2.84] (għalkemm id-differenzi ma kinux statistikament sinifikanti [ $p$  ta' kull ġimgha=0.0252 għal doża ta' kull ġimgha,  $p=0.1468$  għal doża ta' kull ġimagħtejn]) u simili għall-grupp ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn [6.67].

Il-Valutazzjoni Globali tal-attività tal-marda tal-Pazjent ġiet evalwata fuq Skala Analoga Viżwali (VAS - *Visual Analogue Scale*) ta' 0-100mm. Il-bidla medja fil-VAS globali tal-Pazjent mil-linja bażi f'ġimgha 52 kienet aktar baxxa (li turi titjib akbar) fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimgha u ta' kull ġimagħtejn ta' tocilizumab [-19.0, -25.3, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgha -3.4, placebo flimkien ma' 52 ġimgha -7.2], għalkemm fil-grupp ta' tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn biss uriet differenza statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgha ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn  $p=0.0059$ , u placebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn  $p=0.0081$ ].

Il-punteġġi tal-bidla ta' FACIT-*Fatigue* mil-linja bażi sa ġimgha 52 ġew ikkalkulati għall-gruppi kollha. Il-punteġġi tal-bidla medja [SD] kienu kif ġej: tocilizumab kull ġimgha flimkien ma' 26 ġimgha 5.61 [10.115], tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgha 1.81 [8.836], placebo flimkien ma' 26 ġimgha 0.26 [10.702], u placebo flimkien ma' 52 ġimgha -1.63 [6.753].

Il-bidla fil-punteġġi EQ5D mil-linja bażi sa ġimgha 52 kienet tocilizumab kull ġimgha flimkien ma' 26 ġimgha 0.10 [0.198], tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgha 0.05 [0.215], placebo flimkien ma' 26 ġimgha 0.07 [0.293], u placebo flimkien ma' 52 ġimgha -0.02 [0.159].

Punteġġi oghla jindikaw titjib kemm f'FACIT-*Fatigue* kif ukoll f'EQ5D.

#### Użu fil-vini

#### **RA**

##### Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab li jtaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA kienet evalwata f'ħames studji randomised, *double-blind* u b'aktar minn ċentru wieħed. Fl-istudji I-V idahhlu pazjenti ta'  $\geq 18$ -il sena b'RA attiva ddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR- *American College of Rheumatology*) u li fil-linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuhin.

Fl-Istudju I, tocilizumab ingħata fil-vini kull erba' ġimghat bħala monoterapija. Fl-Istudji II, III u V, tocilizumab ingħata fil-vini kull erba' ġimghat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fl-Istudju IV, tocilizumab ingħata fil-vini kull erba' ġimghat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-punt finali primarju ta' kull wieħed mill-ħames studji kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimgha 24.

L-Istudju I iavaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel randomisation u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minhabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67%) tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu MTX qabel. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab ingħataw kull erba' ġimghat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur ingħata MTX darba kull ġimgha (dożi miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg kull ġimgha fuq perjodu ta' tmien ġimghat).

L-Istudju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimgha 24, f'ġimgha 52 u f'ġimgha 104, iavaluta 1196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat bħala terapija fl-għama għal 52 ġimgha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgha). Wara ġimgha 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċewew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f'ġimgha 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'ġimgha 52 u f'ġimgha 104 il-punti finali koprimarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni

fizika.

L-Istudju III ivvaluta 623 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat, flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa).

L-Istudju IV ivvaluta 1,220 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija reumatoloġika li kienu qed jieħdu, inkluż DMARD wieħed jew aktar. Doži ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs stabbli.

L-Istudju V ivvaluta 499 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat jew li kienu intolleranti għal terapija b'antagonisti għal TNF waħda jew aktar. It-terapija b'antagonist għal TNF ġiet imwaqqfa qabel randomisation. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa).

### Rispons kliniku

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, u 70 li kienu statistikament oġġla b'mod sinifikanti fis-6 xahar meta mqabbla mal-kontroll (Tabella 5). Fl-Istudju I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX.

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-hin biex it-trattament jibda jaħdem kien wieħed rapidu (mit-tieni ġimgħa) u l-ammont ta' rispons kompli jitlej matul it-trattament. Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fl-Istudji open label ta' estensjoni I-V li għadhom sejin.

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, ġie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: għadd ta' ġogi muġuġhin u minfuġhin; valutazzjoni globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra fl-istudji kollha.

Pazjenti fl-Istudji I–V kellhom Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28 - *Disease Activity Score*) medju ta' 6.5–6.8 fil-linja bażi. Tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi (titjib medju) ta' 3.1–3.4 kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ta' kontroll (1.3-2.1). Il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu DAS28 ta' remissjoni klinika (DAS28 < 2.6) kien oġġla b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċevew tocilizumab (28–34%) meta mqabbel ma' 1–12% tal-pazjenti ta' kontroll f'ġimgħa 24. Fl-Istudju II, 65% tal-pazjenti kisbu DAS28 ta' < 2.6 f'ġimgħa 104 imqabbel ma' 48% f'ġimgħa 52 u 33% tal-pazjenti f'ġimgħa 24.

F'analizi globali tal-Istudji II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oġġla b'mod sinifikanti (59% kontra 50%, 37% kontra 27%, 18% kontra 11%, rispettivament) fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD kontra l-grupp ta' tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ( $p < 0.03$ ). B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS28 < 2.6) kien oġġla b'mod sinifikanti (31% kontra 16% rispettivament) f'pazjenti li rċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ( $p < 0.0001$ ).

Tabella 5. Risponsi ta' ACR fi studji bil-placebo bħala kontroll/MTX/DMARD (% ta' pazjenti)

|        | Studju I<br>AMBITION |            | Studju II<br>LITHE      |              | Studju III<br>OPTION    |              | Studju IV<br>TOWARD          |                | Studju V<br>RADIATE     |              |
|--------|----------------------|------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|------------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| Ġimgħa | TCZ<br>8 mg/kg       | MTX        | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO +<br>MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO<br>+ MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+<br>DMARD | PBO +<br>DMARD | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO +<br>MTX |
|        | N = 286              | N =<br>284 | N = 398                 | N = 393      | N = 205                 | N = 204      | N = 803                      | N = 413        | N = 170                 | N = 158      |

|               | Studju I<br>AMBITION |     | Studju II<br>LITHE      |              | Studju III<br>OPTION    |              | Studju IV<br>TOWARD          |                | Studju V<br>RADIATE     |              |
|---------------|----------------------|-----|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|------------------------------|----------------|-------------------------|--------------|
| Ġimgha        | TCZ<br>8 mg/kg       | MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO +<br>MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO<br>+ MTX | TCZ<br>8 mg/kg<br>+<br>DMARD | PBO +<br>DMARD | TCZ<br>8 mg/kg<br>+ MTX | PBO +<br>MTX |
| <b>ACR 20</b> |                      |     |                         |              |                         |              |                              |                |                         |              |
| 24            | 70%***               | 52% | 56%***                  | 27%          | 59%***                  | 26%          | 61%***                       | 24%            | 50%***                  | 10%          |
| 52            |                      |     | 56%***                  | 25%          |                         |              |                              |                |                         |              |
| <b>ACR 50</b> |                      |     |                         |              |                         |              |                              |                |                         |              |
| 24            | 44%**                | 33% | 32%***                  | 10%          | 44%***                  | 11%          | 38%***                       | 9%             | 29%***                  | 4%           |
| 52            |                      |     | 36%***                  | 10%          |                         |              |                              |                |                         |              |
| <b>ACR 70</b> |                      |     |                         |              |                         |              |                              |                |                         |              |
| 24            | 28%**                | 15% | 13%***                  | 2%           | 22%***                  | 2%           | 21%***                       | 3%             | 12%**                   | 1%           |
| 52            |                      |     | 20%***                  | 4%           |                         |              |                              |                |                         |              |

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexate

PBO - Plaċebo

DMARD - Mediċina kontra r-reumatizmu li timmodifika l-marda (Disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0.01$ , TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

\*\*\* -  $p < 0.0001$ , TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

#### Rispons kliniku maġġuri

Wara sentejn ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 14% tal-pazjenti kisbu rispons kliniku maġġuri (manteniment ta' rispons ta' ACR70 għal 24 ġimgha jew aktar).

#### Rispons radjografiku

Fl-Istudju II, f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għal MTX, inibizzjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjografiku u mfissra bħala bidla fil-punteġġ Sharp immodifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' thaffir u l-punteġġ ta' djuq tal-ispazju tal-ġog. Inibizzjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi ntweriet permezz ta' progressjoni radjografika sinifikament anqas f'pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab meta mqabbel mal-kontroll (Tabella 6).

Fl-estensjoni open-label tal-Istudju II, l-inibizzjoni ta' progressjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab flimkien ma' MTX inżammet fit-tieni sena ta' trattament. Il-bidla medja mil-linja bażi f'ġimgha 104 tal-punteġġ Sharp-Genant totali kienet inqas b'mod sinifikanti għall-pazjenti randomised għal tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX ( $p < 0.0001$ ) meta mqabbel ma' pazjenti li kienu randomised għal plaċebo flimkien ma' MTX.

Tabella 6. Bidliet radjografiċi medji fuq medda ta' 52 ġimgha fl-Istudju II

|                             | PBO + MTX<br>(+ TCZ minn ġimgha 24)<br>N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX<br>N = 398 |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|
| Punteġġ Sharp-Genant Totali | 1.13                                           | 0.29*                        |
| Punteġġ ta' thaffir         | 0.71                                           | 0.17*                        |
| Punteġġ JSN                 | 0.42                                           | 0.12**                       |

PBO - Plaċebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq tal-ispazju tal-ġog

\* -  $p \leq 0.0001$ , TCZ kontra PBO + MTX

\*\* -  $p < 0.005$ , TCZ kontra PBO + MTX

Wara sena ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 85% tal-pazjenti (n=348) ma kellhom l-ebda progressjoni fil-hsara strutturali fil-ġogi, kif definit minn bidla ta' zero jew inqas fil-Punteġġ Sharp Totali, meta mqabbel ma' 67% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo flimkien ma' MTX (n=290)

( $p \leq 0.001$ ). Dan baqa' konsistenti wara sentejn ta' trattament (83%;  $n=353$ ). Tlieta u disgħin fil-mija (93%;  $n=271$ ) tal-pazjenti ma kellhom l-ebda progressjoni bejn ġimgha 52 u ġimgha 104.

#### *Riżultati relatati mas-saħħa u l-kwalità tal-ħajja*

Pazjenti ttrattati b'tocilizumab irrappurtaw titjib fir-riżultati kollha rrappurtati mill-pazjenti (Indiċi ta' Diżabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa - HAQ-DI [Health Assessment Questionnaire Disability Index]), Short Form-36 u kwestjonarji tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku. Titjib statistikament sinifikanti fil-puntegħi ta' HAQ-DI kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'DMARDs. Waqt il-perjodu open-label tal-Istudju II, it-titjib fil-funzjoni fiżika inżamm sa sentejn. F'Ġimgha 52, il-bidla medja f'HAQ-DI kienet ta' -0.58 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX meta mqabbel ma' -0.39 fil-grupp ta' placebo + MTX. Il-bidla medja f'HAQ-DI inżammet f'Ġimgha 104 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (-0.61).

#### *Livelli ta' emoglobina*

Titjib statistikament sinifikanti fil-livelli tal-emoglobina kienu osservati b'tocilizumab meta mqabbel ma' DMARDs ( $p < 0.0001$ ) f'ġimgha 24. Il-livelli medji tal-emoglobina żdiedu ma' ġimgha 2 u baqgħu fil-firxa normali sa ġimgha 24.

#### *Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija*

L-Istudju VI (WA19924), studju *double-blind* ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċewew infużjoni fil-vini (IV - *intravenous*) ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċewew injezzjoni SC ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo IV q4w. Kien osservat effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur tocilizumab imqabbel ma' adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

Tabella 7. Riżultati tal-Effikaċja għall-Istudju VI (WA19924)

|                                                                                        | ADA + Plaċebo<br>(IV)<br>N = 162 | TCZ + Plaċebo<br>(SC)<br>N = 163 | Valur p <sup>(a)</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Punt Finali Primarju – Bidla Medja mil-linja bażi f'Ġimgha 24                          |                                  |                                  |                        |
| DAS28 (medja aġġustata)                                                                | -1.8                             | -3.3                             |                        |
| Differenza fil-medja aġġustata (CI ta' 95%)                                            | -1.5 (-1.8, -1.1)                |                                  | <0.0001                |
| Punti Finali Sekondarji – Persentaġġ ta' Dawk li Rrispondew f'Ġimgha 24 <sup>(b)</sup> |                                  |                                  |                        |
| DAS28 < 2.6, n (%)                                                                     | 17 (10.5)                        | 65 (39.9)                        | <0.0001                |
| DAS28 ≤ 3.2, n (%)                                                                     | 32 (19.8)                        | 84 (51.5)                        | <0.0001                |
| Rispons ta' ACR20, n (%)                                                               | 80 (49.4)                        | 106 (65.0)                       | 0.0038                 |
| Rispons ta' ACR50, n (%)                                                               | 45 (27.8)                        | 77 (47.2)                        | 0.0002                 |
| Rispons ta' ACR70, n (%)                                                               | 29 (17.9)                        | 53 (32.5)                        | 0.0023                 |

<sup>a</sup> valur p huwa aġġustat għar-reġjun u għat-tul ta' RA għall-punti finali kollha u barra dan għall-valur fil-linja bażi għall-punti finali kontinwi kollha.

<sup>b</sup> Imputazzjoni ta' dawk li ma rrispondewx intużat għad-data nieqsa. Multipliċità ikkontrollata bl-użu tal-Proċedura Bonferroni-Holm

Il-profil globali ta' avvenimenti avversi kliniċi kien simili bejn tocilizumab u adalimumab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta' trattament (tocilizumab 11.7% kontra adalimumab 9.9%). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina fil-grupp ta' tocilizumab kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab u r-reazzjonijiet avversi kienu rrappurtati bi frekwenza simili meta mqabbla ma' Tabella 1. Incidenza oghla ta'



infezzjonijiet u infestazzjonijiet kienet irrappurtata fil-grupp ta' tocilizumab (48% kontra 42%), bl-ebda differenza fl- incidenza ta' infezzjonijiet serji (3.1%). Iż-żewġ trattamenti tal-istudju induċew l-istess modi ta' bidliet fil-parametri ta' sigurtà tal-laboratorju (tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits, żidiet fil-livell ta' ALT, AST u lipidi), madankollu, id-daqs tal-bidla u l-frekwenza ta' anormalitajiet sostanzjali kienu oġġla b'tocilizumab meta mqabbla ma' adalimumab. Erba' (2.5%) pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u żewġ (1.2%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' CTC ta' grad 3 jew 4. Hdx-il pazjent (6.8%) fil-grupp ta' tocilizumab u hames (3.1%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom żidiet fil-livell ta' ALT ta' CTC ta' grad 2 jew oġġla. Iż-żieda medja fil-livell ta' LDL mil-linja bażi kienet ta' 0.64 mmol/L (25 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u ta' 0.19 mmol/L (7 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' adalimumab. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' tocilizumab kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab u ma kienu osservati l- ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab hija kkaratterizzata minn eliminazzjoni mhux lineari li hija taħlita ta' tneħħija lineari u eliminazzjoni Michaelis-Menten. Il-parti mhux lineari tal-eliminazzjoni ta' tocilizumab twassal għal żieda fl-esponiment li hija aktar minn proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma jinbidlux maż-żmien. Minhabba d-dipendenza tat-tneħħija totali fuq il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tocilizumab, il-half-life ta' tocilizumab hija wkoll dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u tvarja skont il-livell ta' konċentrazzjoni fis-serum. Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi kwalunkwe popolazzjoni ta' pazjenti ttestjata s'issa ma tindika l-ebda relazzjoni bejn it-tneħħija apparenti u l-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina.

### RA

#### Użu fil-vini

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab giet iddeterminata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'infużjoni ta' siegħa ta' 4 jew 8 mg/kg tocilizumab kull erba' ġimgħat għal 24 ġimgħa jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taħt il-ġilda darba kull ġimgħa jew darba kull ġimgħtejn għal 24 ġimgħa.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra  $\pm$  SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss =  $38000 \pm 13000$  h  $\mu$ g/mL, l-inqas konċentrazzjoni ( $C_{min}$ ) =  $15.9 \pm 13.1$   $\mu$ g/mL u l-oġġla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ ) =  $182 \pm 50.4$   $\mu$ g/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u  $C_{max}$  kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien oġġla għal  $C_{min}$  (2.49), li kien mistenni fuq il-baži tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal  $C_{max}$  u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u  $C_{min}$ , rispettivament. L-AUC,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab żdiedu ma' żjieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta'  $\geq 100$  kg, il-medja mbassra ( $\pm$  SD) fi stat fiss tal-AUC,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienet ta'  $50000 \pm 16800$   $\mu$ g•h/mL,  $24.4 \pm 17.5$   $\mu$ g/mL, u  $226 \pm 50.3$   $\mu$ g/mL, rispettivament, li huma oġġla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żjieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kinux murija f'pazjenti ttrattati b' $> 800$  mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux rakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

F'pazjenti b'RA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 3.72, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 3.35 li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 7.07.

### Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analizi tal-farmakokinetika

tal-popolazzjoni u kienet 9.5 mL/siegħa. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba s-sensiela ta' reazzjonijiet tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oghla ta' tocilizumab, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar mit-tneħħija lineari.

It- $t_{1/2}$  ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Fi stat fiss, wara doża ta' 8 mg/kg kull 4 ġimgħat, it- $t_{1/2}$  effettiv naqas mat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet waqt intervall fid-doża minn 18-il ġurnata għal 6 ijiem.

### Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata żjieda aktar minn proporzjonali mad-doża fl-AUC u  $C_{min}$ .  $C_{max}$  żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Fi stat fiss, l-AUC u  $C_{min}$  imbassra kienu 3.2 u 30 darba oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

### Użu taht il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'162 mg taht il-ġilda kull ġimgħa, 162 mg taht il-ġilda kull ġimgħtejn, u 4 jew 8 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat għal 24 ġimgħa.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħa, il-medja mbassra ( $\pm$ SD) tal-AUC ta' ġimgħa 1 fi stat fiss,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienu ta'  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $43.0 \pm 19.8 \mu\text{g/mL}$ , u  $49.8 \pm 21.0 \mu\text{g/mL}$ , rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC,  $C_{min}$ , u  $C_{max}$  kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għal AUC,  $C_{min}$ , u  $C_{max}$ .

Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħtejn, il-medja mbassra ( $\pm$ SD) tal-AUC ta' ġimgħa 2 fi stat fiss,  $C_{min}$  u  $C_{max}$  ta' tocilizumab kienu ta'  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $5.7 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$ , u  $13.2 \pm 8.8 \mu\text{g/mL}$ , rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC,  $C_{min}$ , u  $C_{max}$  kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għall-AUC u  $C_{min}$ , u wara 10 ġimgħat għal  $C_{max}$ .

### Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'RA,  $t_{max}$ , il-hin sal-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' tocilizumab kien ta' 2.8 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 79%.

### Eliminazzjoni

Għall-ġhoti taht il-ġilda,  $t_{1/2}$  evidenti dipendenti mill-konċentrazzjoni hija sa 12-il ġurnata għal 162 mg kull ġimgħa u ta' hamest ijiem għal 162 mg kull ġimgħtejn f'pazjenti b'RA fi stat fiss.

### sJIA

#### Użu għal Taht il-Ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull ġimgħtejn (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg IV kull ġimgħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimgħa (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq 30$  kg), 162 mg SC kull 10 ijiem jew kull ġimgħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Hemm *data* limitata disponibbli rigward l-esponimenti wara ġhoti taht il-ġilda ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA b'età ta' inqas minn sentejn b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 10 kg.

Pazjenti b'sJIA jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu tocilizumab taht il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 8. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ SC f'sJIA

| Parametru PK ta' Tocilizumab   | 162 mg QW $\geq 30$ kg | 162 mg Q2W taht it-30 kg |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $99.8 \pm 46.2$        | $134 \pm 58.6$           |

| Parametru PK ta' Tocilizumab                               | 162 mg QW $\geq$ 30 kg | 162 mg Q2W taht it-30 kg |
|------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| C <sub>min</sub> (µg/mL)                                   | 79.2 $\pm$ 35.6        | 65.9 $\pm$ 31.3          |
| C <sub>mean</sub> (µg/mL)                                  | 91.3 $\pm$ 40.4        | 101 $\pm$ 43.2           |
| C <sub>max</sub> ta' akkumulazzjoni                        | 3.66                   | 1.88                     |
| C <sub>min</sub> ta' akkumulazzjoni                        | 4.39                   | 3.21                     |
| C <sub>mean</sub> jew AUC <sub>τ</sub> ta' akkumulazzjoni* | 4.28                   | 2.27                     |

\*τ = ġimgħa jew ġimagħtejn għaż-żewġ korsijiet SC

Wara dożaġġ SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-ġimgħa 12 għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W.

#### Assorbiment

Wara dożaġġ SC f'pazjenti b'sJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'sJIA kienet ta' 95%.

#### Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.87 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.14 L li wassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L.

#### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/sieġha f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni. Wara għoti taht il-ġilda, it-t<sub>1/2</sub> effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet sa 14-il jum għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W, matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

#### pJIA

##### Użu għal taht il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq$  30 kg), 10 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu  $\geq$  30 kg), jew 162 mg SC kull 3 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 9. Medja mbassra  $\pm$  SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ SC f'pJIA

| Parametru PK ta' Tocilizumab                                | 162 mg Q2W $\geq$ 30 kg | 162 mg Q3W taht it-30 kg |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)                                    | 29.4 $\pm$ 13.5         | 75.5 $\pm$ 24.1          |
| C <sub>min</sub> (µg/mL)                                    | 11.8 $\pm$ 7.08         | 18.4 $\pm$ 12.9          |
| C <sub>avg</sub> (µg/mL)                                    | 21.7 $\pm$ 10.4         | 45.5 $\pm$ 19.8          |
| C <sub>max</sub> ta' akkumulazzjoni                         | 1.72                    | 1.32                     |
| C <sub>min</sub> ta' akkumulazzjoni                         | 3.58                    | 2.08                     |
| C <sub>mean</sub> jew AUC <sub>τ</sub> ta' akkumulazzjoni * | 2.04                    | 1.46                     |

\*τ = ġimagħtejn jew 3 ġimgħat għaż-żewġ korsijiet SC

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-Ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sal-Ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW  $\geq$  30 kg). Wara dożaġġ SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-Ġimgħa 12 għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg SC, kemm dak Q2W kif ukoll dak Q3W.

#### Assorbiment

Wara dożaġġ SC f'pazjenti b'pJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'pJIA kienet ta' 96%.

### Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.97 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.03 L, li wassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.0 L.

### Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni għall-pazjenti b'pJIA wriet impatt relatat mad-daqs tal-ġisem fuq it-tneħħija lineari u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġg ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabella 9).

Wara għoti taħt il-ġilda, it- $t_{1/2}$  effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 10 ijiem għall-pazjenti ta' < 30 kg (162 mg SC Q3W) u sa 7 ijiem għall-pazjenti ta' ≥ 30 kg (162 mg SC Q2W) matul intervall ta' dożaġg fi stat fiss. Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 6.25 mL/siegha. It-tneħħija mhux lineari dipendenti mill-konċentrazzjoni għandha rwol importanti hafna f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. F'konċentrazzjonijiet oġhla ta' tocilizumab, ladarba l-mogħdija ta' tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, fil-biċċa l-kbira t-tneħħija tiġi ddeterminata mit-tneħħija lineari.

### GCA

#### Użu taħt il-ġilda

Il-PK ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA kienet determinata bl-użu ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni minn sett ta' *data* kompost minn 149 pazjent b'GCA ttrattati b'162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa jew 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn. Il-mudell li ġie żviluppat kellu l-istess struttura bhall-mudell tal-PK tal-popolazzjoni żviluppat qabel ibbażat fuq *data* minn pazjenti b'RA (ara Tabella 10).

Tabella 10. Medja mbassra ± SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġg taħt il-ġilda f'GCA

| Parametru PK ta' Tocilizumab                                | Taħt il-ġilda          |                    |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
|                                                             | 162 mg kull ġimagħtejn | 162 mg kull ġimgħa |
| C <sub>max</sub> (µg/mL)                                    | 19.3 ± 12.8            | 73 ± 30.4          |
| C <sub>trough</sub> (µg/mL)                                 | 11.1 ± 10.3            | 68.1 ± 29.5        |
| C <sub>mean</sub> (µg/mL)                                   | 16.2 ± 11.8            | 71.3 ± 30.1        |
| C <sub>max</sub> ta' Akkumulazzjoni                         | 2.18                   | 8.88               |
| C <sub>trough</sub> ta' Akkumulazzjoni                      | 5.61                   | 9.59               |
| C <sub>mean</sub> jew AUC <sub>τ</sub> * ta' Akkumulazzjoni | 2.81                   | 10.91              |

\*τ = ġimagħtejn jew ġimgħa għaž-żewġ korsijiet SC

Il-profil fi stat fiss wara doża ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab kien kważi ċatt, bi ftit li xejn varjazzjonijiet bejn il-valuri l-aktar baxxi u l-aktar għoljin, filwaqt li kien hemm varjazzjonijiet sostanzjali għad-doża ta' tocilizumab ta' kull ġimagħtejn. Madwar 90% tal-istat fiss (AUC<sub>τ</sub>) intlaħaq sa ġimgħa 14 fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimagħtejn u sa ġimgħa 17 fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimgħa.

Abbażi tal-karatterizzazzjoni attwali tal-PK, il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' tocilizumab fi stat fiss hija 50% oġhla f'din il-popolazzjoni meta mqabbla mal-konċentrazzjonijiet medji f'sett ta' *data* kbir mill-popolazzjoni ta' RA. Dawn id-differenzi jseħhu minhabba raġunijiet mhux magħrufa. Differenzi fil-PK mhumix akkumpanjati minn differenzi notevoli fil-parametri ta' PD u għalhekk ir-rilevanza klinika mhix magħrufa.

F'pazjenti b'GCA, kien osservat esponiment oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx. Għall-kors tad-dożaġg ta' 162 mg kull ġimgħa, is-C<sub>avg</sub> fl-istat fiss kien 51% oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Għall-kors ta' 162 mg kull ġimagħtejn, is-C<sub>avg</sub> fl-istat fiss kien 129% oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg

imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Hemm *data* limitata għal pazjenti li jiżnu iktar minn 100 kg (n=7).

### Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'GCA, it- $t_{1/2}$  tal-assorbiment kienet ta' madwar 4 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 0.8. Il-valuri medjana ta'  $T_{max}$  kienu ta' 3 ijiem wara doża ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab u 4.5 ijiem wara doża ta' tocilizumab ta' kull ġimagħtejn.

### Distribuzzjoni

F'pazjenti b'GCA, il-volum ċentrali ta' distribuzzjoni kien ta' 4.09 L, il-volum periferali ta' distribuzzjoni kien ta' 3.37 L, li jwassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 7.46 L.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni u hija t-total tat-tneħħija lineari u t-tneħħija mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 6.7 mL/sieġha f'pazjenti b'GCA,

F'pazjenti b'GCA, fi stat fiss, it- $t_{1/2}$  effettiva ta' tocilizumab varjat bejn 18.3 u 18.9 ijiem għall-kors ta' 162 mg kull ġimgħa, u bejn 4.2 u 7.9 ijiem għall-kors ta' 162 mg kull ġimagħtejn. F'konċentrazzjonijiet għolja fis-serum, meta t-tneħħija totali ta' tocilizumab hija dominata minn tneħħija lineari, kienet derivata  $t_{1/2}$  effettiva ta' madwar 32 ġurnata minn stimi tal-parametri tal-popolazzjoni.

### Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment tal-kliwi:* Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-bieċa l-kbira tal-pazjenti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju dwar RA u GCA kellhom funzjoni tal-kliwi normali jew indeboliment tal-kliwi ħafif. Indeboliment tal-kliwi ħafif (stima tat-tneħħija tal-kreatinina bbażata fuq il-formula Cockcroft-Gault) ma kellux effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Madwar terz tal-pazjenti fl-istudju dwar GCA kellhom indeboliment moderat tal-kliwi fil-linja bażi (stima tat-tneħħija tal-kreatinina ta' 30-59 mL/min). Ma kien innutat l-ebda impatt fuq l-esponiment għal tocilizumab f'dawn il-pazjenti.

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi.

*Indeboliment tal-fwied:* Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

*Età, sess u razza:* Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'RA u GCA, uriet li l-età, is-sess u l-orijini etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Ir-riżultati tal-analiżi PK tal-popolazzjoni għal pazjenti b'sJIA u pJIA kkonfermaw li d-daqs tal-ġisem huwa l-uniku kovarjabbli li għandu impatt apprezzabbli fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab inklużi l-eliminazzjoni u l-assorbiment u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabelli 8 u 9).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kancer għax antikorpi monoklonali IgG1 mhux meqjusa li għandhom

potenzjal karċinogeniku intrinsiku.

Tagħrif mhux kliniku disponibbli wera l-effett ta' IL-6 fuq il-progressjoni ta' tumuri malinni u reżistenza ta' apoptosi għal tipi varji ta' kanċer. Dan it-tagħrif ma jimplikax riskju rilevanti għal bidu u progressjoni ta' kanċer taħt trattament b'tocilizumab. Barra dan, fi studju dwar it-tossicità kronika li dam 6 xhur ma ġewx osservati leżjonijiet li jżiedu f'xadini tat-tip cynomolgus jew fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6.

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taħt trattament b'tocilizumab. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq daww b'attività endokrinarja fi studju ta' tossicità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6. Kien osservat li tocilizumab mogħti lil xadini tat-tip cynomolgus waqt tqala bikrija ma kellu l-ebda effetti detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata żieda żgħira ta' abort spontanju/mewt tal-embriju-fetu b'esponiment sistemiku għoli ( $> 100 \times$  l-esponiment fil-bniedem) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidherx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew għall-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, relazzjoni ta' din is-sejba fil-konfront ta' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossicità fi ġrieden minorenni. B'mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment fit-tkabbir skeletriku, fil-funzjoni immuni u fil-maturazzjoni sesswali.

Il-profil ta' sigurtà mhux klinika ta' tocilizumab fix-xadini tat-tip cynomolgus ma jissuġġerixxi differenza bejn ir-rotta ta' għoti fil-vini u dik taħt il-ġilda.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-Istidina  
L-Histidine monohydrochloride monohydrate  
L-Treonina  
L-Metionina  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

42 xahar.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ ). Tagħmlux fil-friza. Ladarba titneħħa mill-frigġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta'  $30^{\circ}\text{C}$  jew inqas.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

0.9 mL ta' soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest (ħġieġ tip I) b'labra moħbija li fiha 162 mg Avtozma miġbura f'pinna mimlija għal-lest. Is-siringa hija magħluqa b'għatu ta' protezzjoni tal-labra riġidu

(lastku polyisoprene u polypropylene) u b'tapp tal-planger sterili elastomeriku miksi bi fluorotec (bis-silicone).

Il-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma għall-użu mill-pazjenti hija disponibbli f'pakketti li fihom:

- Pinna mimlija għal-lest waħda
- 2 pinen mimlija għal-lest
- 4 pinen mimlija għal-lest
- 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest (Pakketti multipli)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Avtozma huwa pprovdut f'pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Wara li l-pinna mimlija għal-lest titneħħa mill-frigġ il-pinna mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (18°C sa 28°C) billi tistenna 45 minuta qabel tinjetta Avtozma. Il-pinna m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 3 minuti, biex tipprevjeni li l-medicina tinxf u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas l-għata tal-labra l-indikatur oranjjo ma jiċċaqqaqx, għandek tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx. **Tippruvax** terġa' tuża l-pinna mimlija għal-lest. Il-pinna mimlija għal-lest tkun illokkjata u l-labra tkun mghottija għal-għata tal-labra meta tipprova terġa' tużaha. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajnuna.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur iehor minbarra bla kulur sa safra, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' Avtozma f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
L-Ungerija

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/010  
EU/1/24/1896/011  
EU/1/24/1896/012  
EU/1/24/1896/014

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Frar 2025

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.



## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI  
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-  
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Binex, Ltd,  
3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,  
Incheon, ir-Repubblika tal-Korea

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Nuvisan France SARL  
2400 Route des Colles,  
06410 Biot,  
Franza

Midas Pharma GmbH  
Rheinstr. 49,  
55218 Ingelheim,  
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès,  
Barcelona,  
Spanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)  
Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprovdi pakkett edukattiv li jkopri l-indikazzjonijiet terapewtiċi ta' RA, sJIA, pJIA u GCA, immirat lejn it-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Avtozma li fih dan li ġej:

- Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tabib
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-infermier
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent

Qabel ma jitqassam il-materjal edukattiv, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiftiehem mal-awtorità nazzjonali kompetenti dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni (li jinkludi mezz ta' distribuzzjoni).

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tabib għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Referenza għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Kalkulazzjoni tad-doża (pazjenti b'RA, sJIA u pJIA), preparazzjoni tal-infużjoni u r-rata tal-infużjoni
- Riskju ta' infezzjonijiet serji
  - Il-prodott m'għandux jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva jew b'suspett ta' infezzjoni
  - Il-prodott jista' jnaqqas is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni akuta u jittardja d-dijanjożi
- Riskju ta' Tossiċità fil-fwied
  - Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'livelli għolja ta' transaminases ALT jew AST ta' aktar minn 1.5x ULN. F'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta' aktar minn 5x ULN, it-trattament mhux rakkomandat.
  - F'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem. Il-modifiki fid-doża rakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' tocilizumab, ibbażati fuq il-livelli ta' transaminases, skont is-sezzjoni 4.2 tal-SmPC.
- Riskju ta' perforazzjoni gastro-intestinali speċjalment f'pazjenti b'passat ta' divertikulite jew ulċerazzjoni intestinali
- Dettalji dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi serji tal-medicina
- Il-Pakketti ta' Informazzjoni għall-Pazjent (sabiex jingħataw lill-pazjenti minn professjonisti fil-qasam tas-saħħa)
- Gwida dwar kif għandu jiġi ddijanjostikat is-Sindrome ta' Aktivazzjoni tal-Makrofagi f'pazjenti b'sJIA
- Rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjoni tad-doża f'pazjenti b'sJIA u pJIA

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Infermier għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Prevenzjoni ta' żbalji mediċi u reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni
  - Preparazzjoni tal-injezzjoni/infużjoni
  - Rata tal-infużjoni
- Sorveljanza tal-pazjent għal reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni
- Dettalji dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi serji

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Fuljett ta' Tagħrif (bl-istruzzjonijiet għall-użu għal SC) (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Biljett ta' twissija għall-pazjent
  - biex jindirizza ir-riskju li jittiehdu infezzjonijiet li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati. Barra minn hekk, xi infezzjonijiet li seħħew qabel jistgħu jergħu jitfaċċaw.

- biex jindirizza ir-riskju li pazjenti li qed jużaw Avtozma jistgħu jiżviluppaw kumplikazzjonijiet ta' divertikulite li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati.
- biex jindirizza r-riskju li pazjenti li qed jużaw Avtozma jistgħu jiżviluppaw ħsara serja fil- fwied. Il-pazjenti se jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' tossicità fil-fwied li jinkludu għeja, uġiġ addominali u suffeja.

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett fih 80 mg ta' tocilizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina,  
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
80 mg/4 mL  
Kunnett ta' 4 mL  
4 kunjetti ta' 4 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni  
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjament  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ  
Tagħmlux fil-friża  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/001 kunjett wiehed  
EU/1/24/1896/002 4 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett fih 200 mg ta' tocilizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina,  
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
200 mg/10 mL  
Kunnett ta' 10 mL  
4 kunjetti ta' 10 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni  
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatament  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ  
Tagħmlux fil-friża  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/003 kunjett wiehed  
EU/1/24/1896/004 4 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett fih 400 mg ta' tocilizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina L-Metionina,  
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
400 mg/20 mL  
Kunnett ta' 20 mL  
4 kunjetti ta' 20 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni  
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjament  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/005 kunjett wiehed  
EU/1/24/1896/006 4 kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina,  
polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Siringa mimlija għal-lest waħda  
2 siringi mimlija għal-lest  
4 siringi mimlija għal-lest  
162 mg/0.9 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-ġilda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Halli s-siringa barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 30 minuta qabel l-użu

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/007 siringa mimlija għal-lest wahda

EU/1/24/1896/008 4 siringi mimlija għal-lest

EU/1/24/1896/013 2 siringi mimlija għal-lest

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (B'KAXXA BLU) - Pakkett multiplu**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina,  
polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Pakkett multiplu: 12 (3 pakketti ta' 4)-il siringa mimlija għal-lest.  
162 mg/0.9 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-ġilda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Halli s-siringa barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 30 minuta qabel l-użu

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/009 12-il (3 x 4) siringa mimlija għal-lest (pakkett multiplu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR KAXXA BLU) – Pakkett multiplu****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina, polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
4 siringi mimlija għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.  
162 mg/0.9 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-ġilda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Halli s-siringa barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 30 minuta qabel l-użu

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/009 12-il (3 x 4) siringa mimlija għal-lest (pakkett multiplu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina,  
Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
Pinna mimlija għal-lest waħda  
2 pinen mimlija għal-lest  
4 pinen mimlija għal-lest  
162 mg/0.9 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-ġilda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ħalli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/010 pinna mimlija għal-lest wahda

EU/1/24/1896/011 4 pinen mimlija għal-lest

EU/1/24/1896/014 2 pinen mimlija għal-lest

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (B'KAXXA BLU) - Pakkett multiplu****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
Pakkett multiplu: 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest.  
162 mg/0.9 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-ġilda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Halli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/012 12-il (3 x 4) pinna mimlija għal-lest (pakkett multiplu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR KAXXA BLU) – Pakkett multiplu****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
tocilizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
4 pinen mimlija għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.  
162 mg/0.9 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-ġilda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Halli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas. Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1896/012 12-il (3 x 4) pinna mimlija għal-lest (pakkett multiplu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>KUNJETT</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Avtozma 20 mg/mL konċentrat sterili  
Tocilizumab  
IV

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Użu IV

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

80 mg/4 mL

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>KUNJETT</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Avtozma 20 mg/mL konċentrat sterili  
tocilizumab  
IV

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Użu IV

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

200 mg/10 mL

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>KUNJETT</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Avtozma 20 mg/mL konċentrat sterili  
Tocilizumab  
IV

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Użu IV

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

400 mg/20 mL

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Avtozma 162 mg injezzjoni  
tocilizumab  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

162 mg/0.9 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Avtozma 162 mg injezzjoni  
tocilizumab  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

162 mg/0.9 mL

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Avtozma 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni tocilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermieri tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib jew lill-infermieri tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti ser tinghata **Biljett ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek bżonn tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Avtozma.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Avtozma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Avtozma
3. Kif għandek tinghata Avtozma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Avtozma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Avtozma u għalxiex jintuża

Avtozma fih is-sustanza attiva tocilizumab, li huwa proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li jimblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) msejja interleukin-6. Din il-proteina hija involuta f'proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' titnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Avtozma jgħin biex inaqqas sintomi bħal uġiġ u n-nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il-mod kif tagħmel ix-xogħol tiegħek ta' kuljum. Avtozma ntweri li jittardja l-ħsara fil-kartilagġi u l-għadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u li jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

- **Avtozma jintuża biex jittratta adulti** b'artrite rewmatoid (RA - *rheumatoid arthritis*), marda awtoimmuni, attiva, moderata sa severa, jekk terapija ta' qabel ma ħadmx tajjeb biżżejjed. Avtozma normalment jinghata flimkien ma' methotrexate. Madankollu, Avtozma jista' jinghata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhux adattat.
- Avtozma jista' jintuża wkoll biex jittratta adulti li ma kinux ittrattati b'methotrexate qabel, jekk għandhom artrite rewmatoid severa, attiva u progressiva.
- **Avtozma jintuża biex jittratta tfal b'sJIA.** Avtozma jintuża għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq li għandhom **artrite idjopatika sistemika tal-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġ u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx. Avtozma jintuża biex ittejjeb is-sintomi ta' sJIA u jista' jinghata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.
- **Avtozma jintuża biex jittratta tfal b'pJIA.** Avtozma jintuża għal tfal b'età minn sentejn 'il

fuq **b'artrite idjopatika poliartrikolari tal-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġh u nefha f'gog wieħed jew aktar. Avtozma jintuża biex iġiebb is-sintomi ta' pJIA u jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.

- **Avtozma jintuża biex jiġtratta adulti u tfal** ta' età minn sentejn 'il fuq **b'sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - cytokine release syndrome)** sever jew ta' periklu għall-ħajja, effett sekondarju f'pazjenti ttrattati b'terapija taċ-ċellula T b'riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - chimeric antigen receptor) użati biex jiġtrattaw ċerti tipi ta' kanċer.
- **Avtozma jintuża biex jiġtratta adulti** bil-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), li qed jirċievu kortikosterojdi sistemiċi u li jeħtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Avtozma

### M'għandekx tingħata Avtozma

- jekk inti **allergiku** għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). (Ara t-twissijiet speċjali fi tmiem din is-sezzjoni taħt is-sottotitlu "Avtozma fih polysorbate")
- jekk għandek infezzjoni attiva severa.

Jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-infermier li se jagħtik l-infużjoni.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Avtozma.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tghafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew ħafif, nefha tax-xofftejn jew raxx fil-ġilda waqt jew matul l-infużjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, dawk li jdumu għal tul qasir ta' żmien kif ukoll dawk fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflahx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Avtozma jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreagixxi għall-infezzjonijiet u jekk ikollok diġà infezzjoni din tista' tmur għall-agħar jew jista' jżid ir-riskju li jkollok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek it-**tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda Avtozma, it-tabib se jeżaminak għal sinjali u sintomi ta' tuberkulosi. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien mad-deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Avtozma, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement** (adult jew tifel/tifla), jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha, speċjalment tfal, għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollha tagħhom qabel ma jibdew trattament b'Avtozma, sakemm ma jkunx meħtieġ li t-trattament jibda b'mod urġenti. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jintużaw waqt li qed tirċievi Avtozma.

- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tinghata Avtozma.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni tad-demm għolja u livelli tal-kolesterol għolja, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu sorveljati waqt li qed tirċievi Avtozma.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jissorveljak.
- Jekk għandek **uġigh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tinghata Avtozma, u waqt it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demm, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

### Tfal u adolexxenti

Avtozma mhuwiex irrakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn sentejn.

Jekk tifel jew tifla ikollu passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi**, (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demm), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jinghataw Avtozma.

### Mediċini oħra u Avtozma

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra (jew jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jagħmlu dan, jekk huma l-pazjenti). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr riċetta. Avtozma jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun tehtieg aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-**infjammazzjoni**
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-**livelli tal-kolesterol**
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (e.ż. amlodipine), użati għat-trattament ta' **pressjoni għolja**
- theophylline, użat għat-trattament tal-**ażżma**
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala **sustanzi li jraqqu d-demm**
- phenytoin, użat għat-trattament ta' **konvulżjonijiet**
- ciclosporin, użat biex **jissopprimi s-sistema immuni tiegħek** waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (e.ż. temazepam), użati biex **itaffu l-ansjetà**.

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, tocilizumab mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA jew pJIA.

### Tqala, treddigh u fertilità

**Avtozma m'għandux jintuża waqt it-tqala** sakemm ma jkunx mehtieg b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek.

**Nisa li jistghu johorġu tqal** għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-trattament.

**Waqf it-treddigh jekk se tinghata Avtozma**, u kellem lit-tabib tiegħek. Halli spażju ta' mill- inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Avtozma joħroġ fil-ħalib tas-sider.

Id-data disponibbli s'issa ma tissuggerixxi l-ebda effett fuq il-fertilità minn dan it-trattament.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

### **Avtozma fih polysorbate**

Din il-medicina fiha 0.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL. Polysorbates jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

### **3. Kif għandek tinghata Avtozma**

Din il-medicina hija sugġetta għal riċetta medika ristretta minn għand it-tabib tiegħek.

Avtozma se **jingħatalek bhala dripp fil-vina, minn tabib jew infermier**. Huma se jiddilwaw is-soluzzjoni, jippreparaw l-infużjoni għal ġol-vini u jissorveljawk waqt u wara t-trattament.

#### **Pazjenti adulti b'RA**

Id-doża ta' Avtozma li ssoltu tinghata hija 8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Skond ir-rispons tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek għal 4 mg/kg u wara jżida lura għal 8 mg/kg meta jkun xieraq.

L-adulti se jingħataw Avtozma darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni fil-vini) fuq medda ta' siegħa.

#### **Tfal b'sJIA (b'età minn sentejn 'il fuq)**

Id-doża tas-soltu ta' Avtozma tiddependi mill-piż tiegħek.

- Jekk tiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija **12-il mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**
- jekk tiżen 30 kg jew aktar: id-doża hija **8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**

Id-doża tiġi ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek qabel kull għoti.

Tfal b'sJIA se jingħataw Avtozma darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vina) fuq medda ta' siegħa.

#### **Tfal b'pJIA (b'età minn sentejn 'il fuq)**

Id-doża tas-soltu ta' Avtozma tiddependi mill-piż tiegħek.

- Jekk tiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija **10 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**
- jekk tiżen 30 kg jew aktar, id-doża hija **8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**

Id-doża tiġi ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek qabel kull għoti.

Tfal b'pJIA se jingħataw Avtozma darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vina) fuq medda ta' siegħa.

#### **Pazjenti b'CRS**

Id-doża tas-soltu ta' Avtozma hija ta' **8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen 30 kg jew aktar**.

Id-doża hija ta' **12-il mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen inqas minn 30 kg**.

Avtozma jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' kortikosteroidi

#### **Pazjenti bil-COVID-19**

Id-doża tas-soltu ta' Avtozma hija ta' **8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem**. Tista' tkun meħtieġa t-tieni doża.

#### **Jekk tinghata Avtozma aktar milli suppost**

Peress li Avtozma jingħata minn tabib jew infermier mhux mistenni li inti tiġi mogħti żżejjed.

Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellem lit-tabib tiegħek.

#### **Jekk taqbez doża ta' Avtozma**

Peress li Avtozma jingħata minn tabib jew infermier mhux mistenni li taqbez doża. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

## **Jekk tiegħaf tinghata Avtozma**

M'għandekx tiegħaf tuża Avtozma qabel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, Avtozma jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistghu jseħhu tal-inqas sa 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Avtozma.

**Effetti sekondarji serji possibbli:** għid lil tabib minnufih.

*Dawn huma komuni: dawn jistghu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 10*

**Reazzjonijiet allergici** waqt jew wara l-infuzjoni:

- diffikultà biex tiehu n-nifs, tgħafis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefha tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-wieċ

Jekk tinnota xi waħda minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **immedjatament**.

**Sinjali ta' infezzjonijiet serji**

- deni u sirdiet
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ ta' stonku

**Sinjali u sintomi ta' tossicità fil-fwied**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 1,000*

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.

**Effetti sekondarji komuni hafna:**

*Dawn jistghu jaffettwaw aktar minn utent wiehed minn kull 10*

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bhal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demm (kolesterol)

**Effetti sekondarji komuni:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 10*

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexx ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergici (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- akkumulazzjoni ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żjieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm kif muri mit-testijiet tad-demm (newtropenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żjieda fit-transaminases)

- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demm)

#### **Effetti sekondarji mhux komuni:**

*Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 100*

- divertikulite (deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġigh fl-istonku)
- partijiet homor u minfuha fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demm (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

#### **Effetti sekondarji rari:**

*Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 1,000*

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- Reazzjonijiet Allergiċi Fatali (Anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

#### **Effetti sekondarji rari ħafna:**

*Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 10,000*

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli homor tad-demm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demm
- insuffiċjenza tal-fwied

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### **Tfal b'sJIA**

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'sJIA kienu ta' tip simili għal dawk f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, dijarea, għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demm u enzimi tal-fwied oġħla.

#### **Tfal b'pJIA**

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'pJIA kienu ta' tip simili għal dawk f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, uġigh ta' ras, thossok se tirremetti (tqalligh) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demm.

### **5. Kif taħzen Avtozma**

Żomm Avtozma fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xaħar.

Aħžen fi frigġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk meħtieġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita b'injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride jew b'injezzjoni ta' 0.45% sodium chloride tista' tinżamm fi frigġ għal perjodu sa xaħar jew f'temperatura

tal-kamra sa 30 °C għal perjodu sa 48 siegħa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Avtozma**

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.  
Kull kunjett ta' 4 mL fih 80 mg tocilizumab (20 mg/mL).  
Kull kunjett ta' 10 mL fih 200 mg tocilizumab (20 mg/mL).  
Kull kunjett ta' 20 mL fih 400 mg tocilizumab (20 mg/mL).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Avtozma u l-kontenut tal-pakkett**

Avtozma huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar sa kemxejn ikaṅġi, bla kulur sa isfar ċar.

Avtozma huwa fornut bħala kunjetti li fihom 4 mL, 10 mL u 20 mL ta' konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed jew 4 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

### **Il-Manifattur**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franza

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Il-Ġermanja

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 2 643 71 81

BEinfo@celltrionhc.com

#### **Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493



**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Denmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS  
Tlf: +45 3535 2989  
Contact\_dk@celltrionhc.com

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  
Tel: +49(0)30 346494150  
infoDE@celltrionhc.com

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**España**

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)  
S.L.,  
Tel: +34 910 498 478

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  
Tel: +39 02 47927040

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: +32 2 643 71 81  
BEinfo@celltrionhc.com

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300  
[NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

**Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS  
Contact\_no@celltrionhs.com

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal  
LDA.  
Tel: +351 21 936 8542

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.  
Tel: +358 29 170 7755  
contact\_fi@celltrionhc.com

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Sverige**

Celltrion Sweden AB  
Tel: +46 8 80 11 77  
Contact\_se@celltrionhc.com

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Τάlr.: +36 1 231 0493

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

## **It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħha biss:**

### **Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni qabel l-ghoti**

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari sa kemxejn opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frak viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Avtozma. Għall-boroż tal-infuzjoni magħmula minn polyvinyl chloride (PVC), għandhom jintużaw boroż tal-infuzjoni li huma ħielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (ħielsa minn DEHP).

### **Pazjenti adulti b'RA, COVID-19 u CRS (≥ 30 kg)**

Taht kondizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9 %) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Avtozma (0.4 mL/kg) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infuzjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taht fuq bil- mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

### **Użu fil-popolazzjoni pedjatrika**

#### **Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg**

Taht kondizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Avtozma (**0.4 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infuzjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taht fuq bil- mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

#### **Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg**

Taht kondizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal- konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ (**0.6 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex tevita li tiffurma ragħwa.

#### **Pazjenti b'pJIA < 30 kg**

Taht kundizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal- konċentrat ta' Avtozma meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Avtozma meħtieġ (**0.5 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex tevita li tiffurma ragħwa.

Avtozma huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest tocilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti se tingħata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf dwarha qabel u waqt it-trattament b'Avtozma.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Avtozma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Avtozma
3. Kif għandek tuża Avtozma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Avtozma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

#### 1. X'inhum Avtozma u għalxiex jintuża

Avtozma fih is-sustanza attiva tocilizumab, li huwa proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li jimblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejja interleukin-6. Din il-proteina hija nvoluta f'proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Avtozma jintuża biex jitratta:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapji preċedenti ma ħadmx tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinux ittrattati qabel b'methotrexate.

Avtozma jgħin inaqqas sintomi ta' RA bħal uġiġ u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il- hila tiegħek li twettaq attivitajiet ta' kuljum. Avtozma ntwera li jittardja l-ħsara fil-kartilagħni u l- għadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

Avtozma ġeneralment jingħata flimkien ma' mediċina oħra għal RA li tissejjah methotrexate. Madankollu, Avtozma jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li methotrexate mhux adattat.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - giant cell arteritis)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment dawk li jipprovdu demm lir- ras u l-ġhonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, gheja u wġiġh fix-xedaq. Effetti jistgħu jinkludu puplesiji u ġhama.

Avtozma jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefha fl-arterji u l-vini f'rasek, f'ġhonqok u f'dirġhajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'mediċini msejha sterojdi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dożi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' sterojdi jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Żieda ta' Avtozma mat-trattament ifisser li l-isterojdi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, waqt li GCA xorta tiġi kkontrollata.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis) attiva**, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'ġog wieħed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

Avtozma jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sentejn 'il fuq, b'artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis) attiva**. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'ġog wieħed jew aktar.

Avtozma jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Avtozma

### Tużax Avtozma

- jekk inti jew pazjent minorenni li tiegħu hsiebu allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). (Ara t-twissijiet speċjali fi tmiem din is-sezzjoni taħt is-sottotitlu "Avtozma fih polysorbate")
- jekk inti jew pazjent minorenni li tiegħu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, għid tabib. Tużax Avtozma.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Avtozma.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tgħafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew mejt, nefha tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew ħakk, ħorriqija jew raxx fil-ġilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Tihux id-doża li jmiss qabel tgħarraf lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek jgħidlek biex tiegħu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-ġhoti ta' Avtozma.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk tħossok ma tiflaħx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Avtozma jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreaġixxi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid ir-riskju li taqbdet infezzjoni ġdida.

- Jekk kellek **tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda Avtozma, it-tabib se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulosi. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni hafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatement.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Avtozma, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement**, jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'Avtozma. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li wiehed ikun qed jirċievi Avtozma.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Avtozma.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi jehtieġ li jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi Avtozma.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tirċievi Avtozma, it-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demem biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

### Tfal u adolexxenti

Avtozma injezzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda mhux rakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn sena. Avtozma m'għandux jingħata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi**, (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jingħataw Avtozma xorta waħda.

### Mediċini oħra u Avtozma

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew haċt dan l-aħħar xi mediċina oħra. Avtozma jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun tehtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demem
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulzjonijiet
- ciclosporin, użat biex irażżan s-sistema immuni tiegħek waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (eż. temazepam), użati biex itaffu l-ansjetà

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, tocilizumab mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

## **Tqala, treddigh u fertilità**

**Avtozma m'ghandux jintuża waqt it-tqala** sakemm ma jkunx mehtieg b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellew lit-tabib tiegħek.

**Nisa li jistghu jhorgu tqal għandhom** jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-trattament.

**Waqf it-treddigh jekk se tinghata Avtozma**, u kellew lit-tabib tiegħek. Halli spażju ta' mill- inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Avtozma jhorgx fil-ħalib tas-sider.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

## **Avtozma fil polysorbate**

Din il-medicina fiha 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest. Polysorbates jistghu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

## **3. Kif għandek tuża Avtozma**

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament se jiġi preskritt u jinbenda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

## **Id-doża rakkomandata**

Id-doża għall-adulti b'RA u GCA hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda) mogħtija darba fil-ġimgħa.

## **Tfal u adolexxenti b'sJIA (ta' età minn sena 'l fuq)**

### **Id-doża tas-soltu ta' Avtozma tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.**

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull ġimgħtejn
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull ġimgħa

## **Tfal u adolexxenti b'pJIA (ta' età minn sentejn 'il fuq)**

### **Id-doża tas-soltu ta' Avtozma tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.**

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), **darba kull 3 ġimgħat**
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), **darba kull ġimgħtejn**.

Avtozma jinġhata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tiegħek jistghu jinnettaw Avtozma. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti tista' tinjetta Avtozma inti stess. F'dan il-każ inti se tinghata taħriġ dwar kif tinjetta Avtozma inti stess. Il- ġenituri u l-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent se jiksbu taħriġ dwar kif jinnettaw Avtozma għal pazjenti li ma jistghux jinnettaw lilhom infushom, bħal tfal.

Kellew lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil pazjent minorenni li tiehu ħsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-ġhoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

**Jekk tuża Avtozma aktar milli suppost**

Peress li Avtozma jinghata f' siringa mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tiġi mogħti żżejjed. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

**Jekk adult b'RA jew GCA jew tifel/tifla jew adolexxent b'sJIA jaqbzu jew jinsew jiehdu doża**

Huwa importanti ħafna li tuża Avtozma eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss tiegħek.

- Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' kull ġimgħa tiegħek b'inqas minn 7 ijiem, hu d-doża tiegħek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' kull ġimagħtejn tiegħek b'inqas minn 7 ijiem, injetta d-doża malli tiftakar u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin skedat regolari tiegħek.
- Jekk tinsa tiegħu d-doża tiegħek b'aktar minn 7 ijiem jew jekk ma tkunx ċert/a meta għandek tinjetta Avtozma, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

**Jekk tifel/tifla jew adolexxenti b'pJIA jaqbzu jew jinsew jiehdu doża**

Huwa importanti ħafna li tuża Avtozma eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u agħti d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari.
- Jekk doża tinqabeż b'7 ijiem jew aktar, jew jekk ma tkunx ċert/a meta għandek tinjetta Avtozma, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

**Jekk tiegħaf tuża Avtozma**

M'għandekx tiegħaf tuża Avtozma qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, Avtozma jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistgħu jsejtnu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Avtozma.

**Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.**

*Dawn huma komuni: dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 10*

**Reazzjonijiet allergiċi** waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tiegħu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- Raxx, ħakk, horriqija, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **immedjatament**.

**Sinjali ta' infezzjonijiet serji:**

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ ta' stonku

**Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied**

*Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 1,000*

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.



**Effetti sekundarji komuni hafna:**

*Dawn jistghu jaffettwaw wiehed minn kull 10 pazjenti jew aktar*

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bhal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demm (*kolesterol*)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

**Effetti sekundarji komuni:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10*

- infezzjoni fil-pulmun (*pnewmonja*)
- ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*)
- ponot tad-deni (*herpes simplex orali*), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (*ċellulite*) xi kultant bid-deni u tkexxix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (*sensittività eċċessiva*)
- infezzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (*edima*) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (*newtropenija, lewkopenija*)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (*żieda fit-transaminases*)
- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (*proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm*)

**Effetti sekundarji mhux komuni:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100*

- divertikulite (*deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġiġħ fl-istonku*)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmm (*trigliceridi*)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

**Effetti sekundarji rari:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000*

- sindrome ta' Stevens-Johnson (*raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda*)
- Reazzjonijiet Allergiċi Fatali (*Anafilassi [fatali]*)
- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*), suffejra

**Effetti sekundarji rari hafna:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10,000*

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ta' ċelluli ħomor tad-demmm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demmm
- insuffiċjenza tal-fwied

**Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA**

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal daww fl-adulti. Xi effetti sekundarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieher u griżmejn infjammati, uġiġħ ta' ras, dardir (*nawsja*) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Avtozma**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest u fuq il-kartuna (wara EXP). Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi frigġ ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ). Tagħmilhiex fil-friza. Ladarba titneħħa mill-frigġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta'  $30^{\circ}\text{C}$  jew inqas.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur iehor minbarra bla kulur sa safra, jew xi parti tas-siringa mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Is-siringa m'għandhiex titħawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 5 minuti, biex tipprevjeni li l-medicina tinxf u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li ddaħħal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-plaġer, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Avtozma**

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.  
Kull siringa mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.
- Is-sustanzi l-ohra huma L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Avtozma u l-kontenut tal-pakkett**

Avtozma huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa safra.

Avtozma huwa fornut bħala siringa mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 162 mg tocilizumab.

Is-siringa mimlija għal-lest ta' Avtozma għall-użu mill-pazjenti hija disponibbli f'pakketti li fihom:

- Siringa mimlija għal-lest waħda
- 2 siringi mimlija għal-lest
- 4 siringi mimlija għal-lest
- 12-il (3 pakketti ta' 4) siringa mimlija għal-lest (Pakketti multipli)

**Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**Manifattur**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franza

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Il-Ġermanja

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 2 643 71 81

BEinfo@celltrionhc.com

**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**Denmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS

Tel: + 45 3535 2989

Contact\_dk@celltrionhc.com

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)30 346494150

infoDE@celltrionhc.com

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**España**

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)

S.L.

Tel: +34 910 498 478

**Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 2 643 71 81

BEinfo@celltrionhc.com

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.

Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 888 7300

[NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

**Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS

Contact\_no@celltrionhc.com

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

**France**

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.

Tel: +39 02 47927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA.

Tel: +351 21 936 8542

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Tel: +358 29 170 7755

contact\_fi@celltrionhc.com

**Sverige**

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact\_se@celltrionhc.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

## 7. Istruzzjonijiet għall-użu

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet għall-Użu li jiġu mas-siringa mimlija għal-lest ta' Avtozma tiegħek qabel ma tibda tużaha u kull darba li tikseb waħda ġdida. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Qabel ma tuża Avtozma, ara li l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jurik il-mod it-tajjeb kif għandek tużaha.

### Informazzjoni Importanti

- **Tnehhix** l-ghatu tas-siringa mimlija għal-lest qabel tkun lest/a biex tinjetta Avtozma.
- **M'għandek tipprova żżarma s-siringa mimlija għal-lest fl-ebda hin.**
- **Tergax** tuża l-istess siringa.
- **Thawwad** is-siringa mimlija għal-lest.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk waqgħet jew għandha l-ħsara.
- **Parir lill-pazjent dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (jew anafilassi):** Jekk tiżviluppa sintomi bħal, iżda mhux limitati għal raxx tal-ġilda, ħakk, tkexkix ta' bard, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-griżmejn, uġiġħ fis-sider, tharħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla' jew thoss sturdament jew ħass ħażin fi kwalunkwe hin waqt li ma tkunx fil-klinika waqt jew wara injezzjoni għandek tfittex kura ta' emergenza immedjatament.

### Kif taħżen Avtozma

- Aħżen is-siringa mimlija għal-lest mhux użata fil-kartuna oriġinali fi friġġ f'temperatura bejn 2°C sa 8°C. **Tagħmilhiex** fil-friża.
- Ladarba jinħareġ mill-friġġ, Avtozma jista' jinħażen għal perjodu sa 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas. Jekk ma jintużax fi żmien it-3 ġimgħat, Avtozma għandu jintrema.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest 'il bogħod mid-dawl tax-xemx dirett.
- **Tohroġ** is-siringa mimlija għal-lest mill-kartuna oriġinali tagħha waqt il-ħażna.
- **Thallix** is-siringa mimlija għal-lest waħedha.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tintlaħaqx mit-tfal. Fiha parti żgħira.

Partijiet tas-siringa mimlija għal-lest tieghek (Ara Figura A).

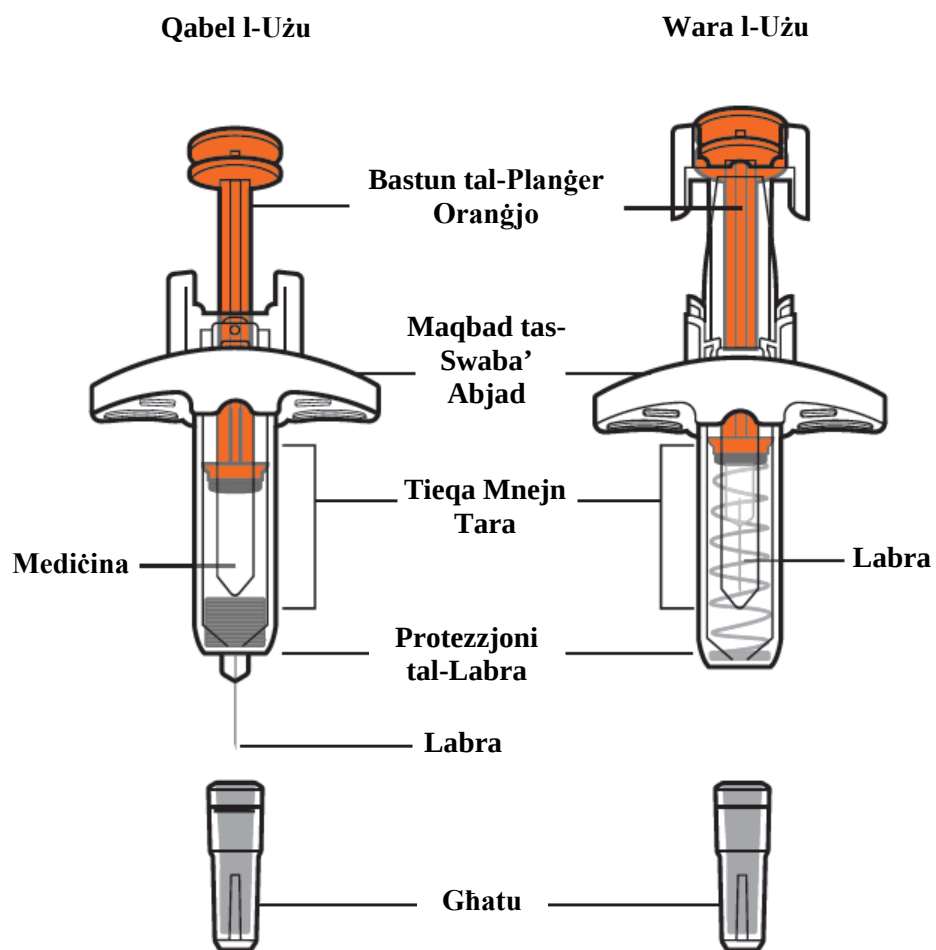
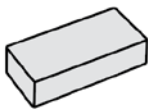
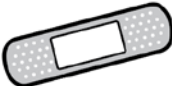
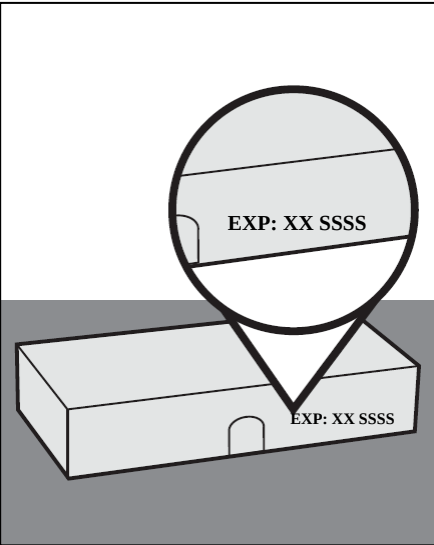


Figura A

## Kif tipprepara għall-Injezzjoni

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest</p>  <p>Biċċa tajjara jew garża u mselha bl-alkoħol</p>  <p>Stikka</p>  <p>Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta</p> | <p><b>1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew wiċċ ta' bank, f'żona mdawla sew.</li> <li>Ohroġ il-kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest minn ġol-friġġ.</li> <li>Ara li għandek il-provvisti li ġejjin (ara <b>Figura B</b>): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kartuna li fiha s-siringa mimlija għal-lest ta' Avtozma</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Mhux inkluzi fil-kartuna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biċċa tajjara jew garża</li> <li>- Stikka</li> <li>- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta</li> <li>- Imselha bl-alkoħol</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Figura B**

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>2. Spezzjona l-kartuna.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ħares lejn il-kartuna u ara li għandek il-medicina u l-qawwa tad-doża t-tajbin. (Avtozma)</li> <li>Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kartuna biex tiżgura li d-data m'għaddietx. <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tużax</b> is-siringa mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza għaddiet.</li> <li><b>Tużax</b> is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kartuna tidher li nfethet jew għandha l-ħsara jekk qed tiftaħ il-kartuna għall-ewwel darba u iċċekkja biex tiżgura li hija ssiġillata kif suppost.</li> </ul> </li> </ol> |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Figura C**

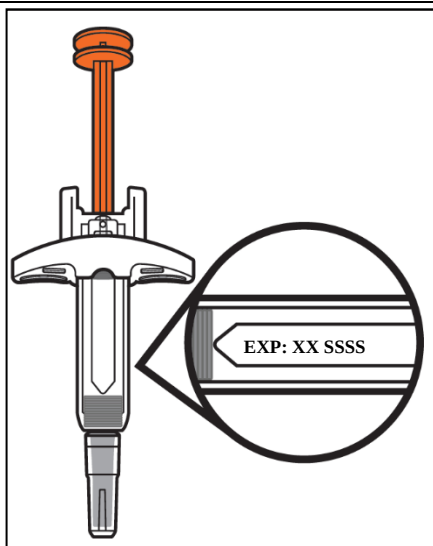


Figura D

### 3. Spezzjona s-Siringa Mimlija għal-Lest.

- Iftaħ il-kartuna u oħroġ siringa mimlija għal-lest waħda li fiha doża waħda mill-kartuna. Erga' poġġi s-siringi mimlija għal-lest li jifdal ta' Avtozma fil-kartuna ġol-frigġ.
- Icċekkja d-data ta' skadenza fuq is-siringa mimlija għal-lest ta' Avtozma (**ara Figura D**).
  - Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza għaddiet. Jekk id-data ta' skadenza għaddiet, armi s-siringa mimlija għal-lest b'mod sigur fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek u ikseb waħda ġdida.
- Icċekkja s-siringa mimlija għal-lest biex tiżgura li m'għandhiex ħsara, u li m'għandha l-ebda sinjal ta' tnixxija.
  - Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk waqgħet, għandha l-ħsara, jew ħareġ xi likwidu minnha.

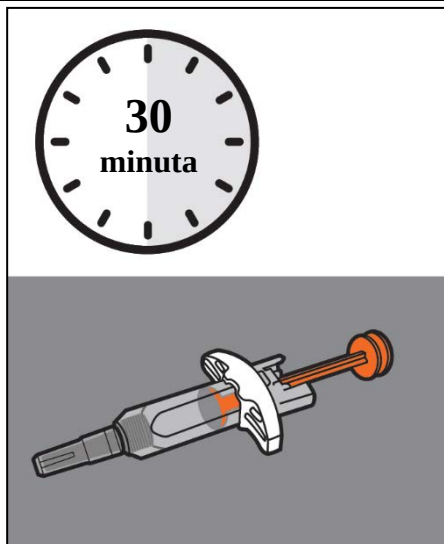


Figura E

### 4. Stenna 30 minuta.

- Halli s-siringa mimlija għal-lest barra mill-kartuna f'temperatura tal-kamra ta' 18°C sa 28°C għal 30 minuta biex thalliha tishon (**ara Figura E**).
  - Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi ta' shana bħal ilma jaħraq jew microwave.
  - Thallix** is-siringa mimlija għal-lest fid-dawl tax-xemx dirett.
  - Tnehhix** l-għatu waqt li tkun qed thalli s-siringa mimlija għal-lest tiegħek tilhaq it-temperatura tal-kamra.
  - Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tilhaqx it-temperatura tal-kamra, dan jista' jikkawża skumdità u jagħmilha diffiċli biex timbotta l-plaġer.

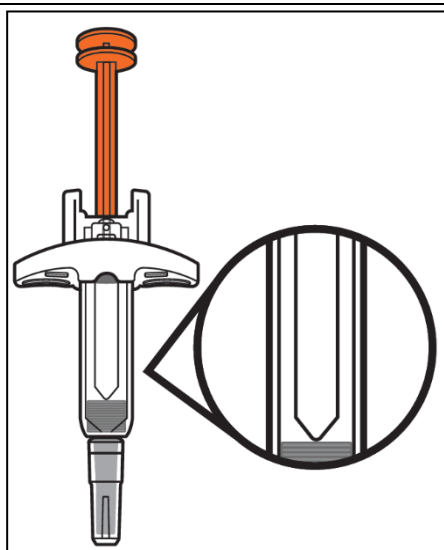


Figura F

### 5. Spezzjona l-mediċina.

- Żomm Avtozma tiegħek bl-għatu jipponta 'l isfel.
- Ħares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar u ma fihx xi frak jew biċċiet (**ara Figura F**).
  - Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur, huwa mdardar, jew fih xi frak jew biċċiet. Armi s-siringa mimlija għal-lest b'mod sigur f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u uża waħda ġdida.
  - Huwa normali li tara bzieżaq tal-arja.



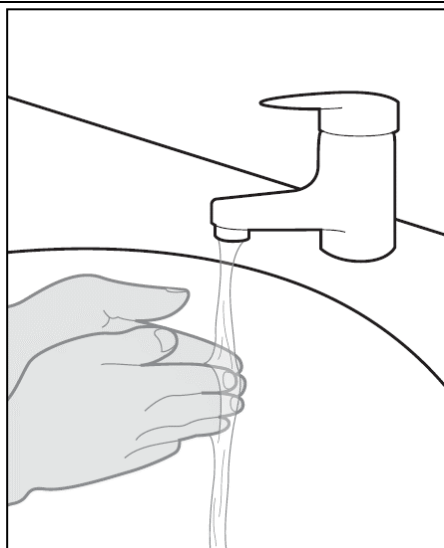


Figura G

## 6. Ahsel idejk.

- a. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u xxottahom sewwa (ara **Figura G**).

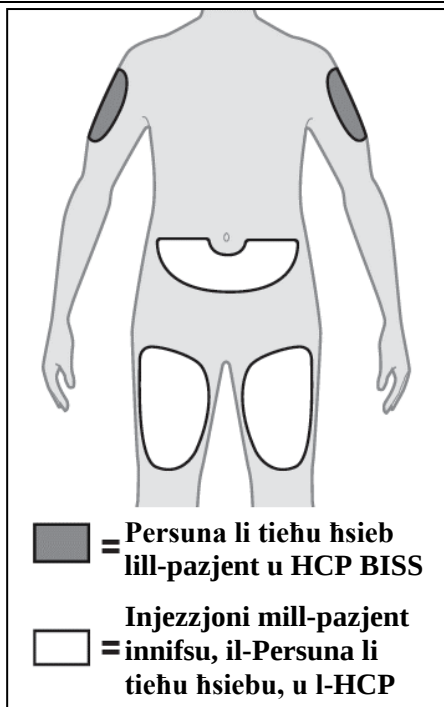


Figura H

## 7. Aghżel sit tal-injezzjoni xieraq (ara **Figura H**).

- a. Tista' tinjetta
  - Fil-parti ta' quddiem tal-koxox.
  - Fl-addome, minbarra l-5 cm ta' madwar iż-żokra.
  - Fiż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb lill-pazjent jew professjonist tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professional) biss).
  - **Tinjettax** lilek innifsek fil-parti ta' fuq tad-driegħ.
  - Aghżel sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni ġdida li huwa mill-inqas 2.5 cm 'il bogħod miż-żona fejn tajt l-aħħar injezzjoni.
  - **Tinjettax** go għazz, ċikatriċi, tbengil, jew żoni fejn il-ġilda hija tenera, ħamra jew iebsa.
  - **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeġ tiegħek.

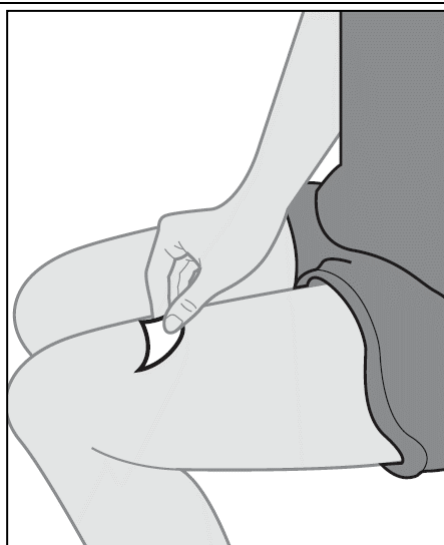


Figura I

## 8. Naddaf is-sit tal-injezzjoni.

- a. Imsaħ is-sit tal-injezzjoni bi mselħa bl-alkoħol u ħalliha tinxef għal madwar 10 sekondi (ara **Figura I**). Dan se jnaqqas il-possibbiltà li jkollok infezzjoni.
  - **Terġax tmiss** is-sit tal-injezzjoni qabel tagħti l-injezzjoni.
  - **Trewwahx u tonfohx** fuq iż-żona mnaddfa.

## Kif taghti l-Injezzjoni

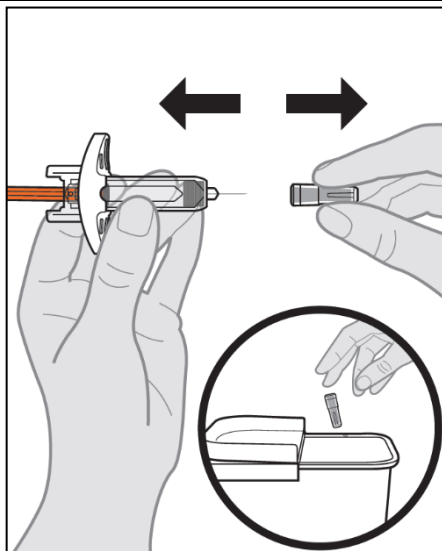


Figura J

### 9. Nehhi l-ghatu.

- a. Żomm is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu tas-siringa billi tuża id waħda. B'attenzjoni, iġbed l-ghatu dritt 'il barra bl-id l-oħra (ara **Figura J**).  
*Nota:* Jekk ma tistax tneħhi l-ghatu, għandek titlob l-ghajnuna tal-persuna li tiegħu hsiebek jew tikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.
- **Iżzommx** il-plaġer waqt li tneħhi l-ghatu.
  - Tista' tara qatra likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.
  - Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti minn xhin jitneħħa l-ghatu tal-labra, is-siringa mimlija għal-lest għandha tintrema f'kontenitur li ma jittaqqabx jew f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u għandha tintuża siringa mimlija għal-lest ġdida.
- b. Armi l-ghatu minnufih fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek (ara **pass 14** u **Armi s-siringa mimlija għal-lest** u **Figura N**)
- **Tergax** tpoġġi l-ghatu fuq is-siringa mimlija għal-lest.
  - **Tmissx** il-protezzjoni tal-labra fit-tarf tas-siringa mimlija għal-lest biex tevita li bi żball titniggeż bil-labra u twegġa'.

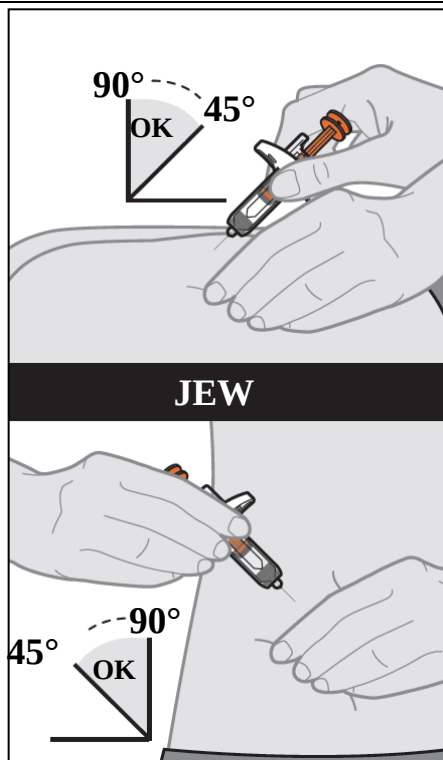


Figura K

**10. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fis-sit tal-injezzjoni.**

- a. Oqros tinja tal-ġilda bil-mod fis-sit tal-injezzjoni b'id waħda.

*Nota:* Huwa importanti li toqros il-ġilda biex tiżgura li tinjetta taht il-ġilda (fit-tessut xahmi) iżda mhux aktar fil-fond (fil-muskolu).

- **M'ghandek** tiġbed il-bastun tal-plaġer lura fl-ebda hin.

- b. B'moviment ħafif qisek qed titfa' vleggħa, dahhal il-Labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 sa 90 grad (ara **Figura K**).

*Nota:* Huwa importanti li tuża l-angolu t-tajjeb biex tiżgura li l-medicina tingħata taht il-ġilda (fit-tessut xahmi), inkella l-injezzjoni tista' twegħa', u l-medicina tista' ma taħdimx.

- **Tmissx** il-plaġer waqt li tkun qed iddahhal il-labra fil-ġilda.

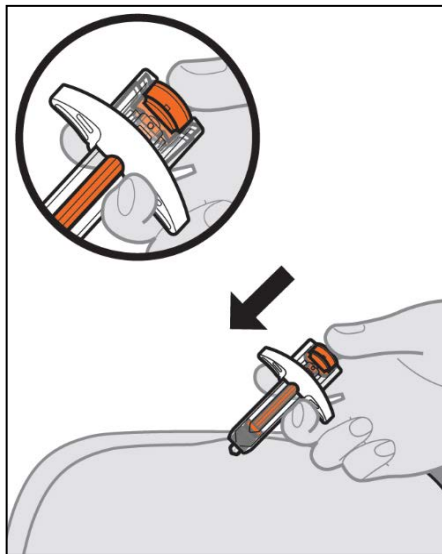
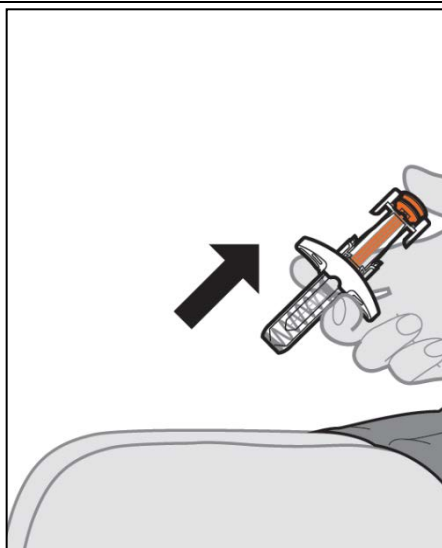


Figura L

**11. Agħti l-injezzjoni.**

- a. Wara li tidhol il-labra, erhi l-ġilda maqrusa.
- b. Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel nett sakemm tiġi injettata d-doża kollha tal-medicina, u s-siringa tkun vojta (ara **Figura L**).

- Jekk il-plaġer ma jistax jingħafas, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża siringa mimlija għal-lest ġdida.
- **Tibdilx** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.
- Jekk il-plaġer ma jkunx magħfus għalkollox, il-protezzjoni tal-labra mhix se testendi biex tghatti l-labra xhin titneħħa.
- Jekk il-labra mhix mġhottija, ipproċedi b'attenzjoni biex tarmi s-siringa (ara pass **14. Armi s-siringa mimlija għal-lest**).



**Figura M**

**12. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mis-sit tal-injezzjoni.**

- a.** Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun vojta, neħhi l-labra mis-sit tal-injezzjoni u erħi l-plaġer sakemm il-labra kollha titgħatta mill-protezzjoni (ara **Figura M**).
- Jista' joħroġ f'tit demm (ara pass **13. Hu hsieb is-sit tal-injezzjoni**).
  - F'każ ta' kuntatt tal-ġilda mal-mediċina, aħsel iż-żona li misset il-mediċina bl-ilma.
  - **Tergax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.

**Wara l-Injezzjoni**

**13. Hu hsieb is-sit tal-injezzjoni.**

- a.** Jekk joħroġ f'tit demm, ittratta s-sit tal-injezzjoni billi tagħfas bil-mod, mingħajr ma toġhrok, biċċa tajjara jew garża fuq is-sit u tapplika stikka jekk ikun meħtieġ.
- **Togħroxx** is-sit tal-injezzjoni.



**Figura N**

#### **14. Armi s-siringa mimlija għal-lest.**

- a.** Poġġi s-siringa mimlija għal-lest użata fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek minnufih wara l-użu (ara **Figura N**).

*Nota:* Jekk l-injezzjoni tiegħek tingħata minn persuna oħra, din il-persuna għandha wkoll toqgħod attenta xhin tneħhi s-siringa mimlija għal-lest u tarmiha biex tevita li bi żball titniggeż bil-labra u twegġa' u tghaddi xi infezzjoni.

- **Tergax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
- **Tergax** tpoġġi l-għatu fuq is-siringa mimlija għal-lest.
- **Tarmix** il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użat tiegħek mal-iskart domestiku tiegħek.
- **Tirriċiklax** il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użat tiegħek.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest ta' Avtozma u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jintlahqax mit-tfal.

Armi l-kontenitur mimli skont l-istruzzjonijiet tal-fornitur tal-kura tas-saħħa jew tal-ispizjar tiegħek. Jekk m'għandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta, tista' tuża kontenitur domestiku li jista' jingħalaq u li ma jittaqqabx. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

#### **15. Irreġistra l-injezzjoni tiegħek.**

- a.** Ikteb id-data, il-ħin, u l-parti speċifika ta' ġismek fejn injettajt lilek innifsek.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Avtozma 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest tocilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti se tingħata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf dwarha qabel u waqt it-trattament b'Avtozma.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Avtozma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Avtozma
3. Kif għandek tuża Avtozma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Avtozma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

#### 1. X'inhum Avtozma u għalxiex jintuża

Avtozma fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija nvoluta fi proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Avtozma jintuża biex jitratta:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - rheumatoid arthritis), attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapiji preċedenti ma ħadmx tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - rheumatoid arthritis) severa, attiva u progressiva**, li ma kinux ittrattati qabel b'methotrexate.

Avtozma jgħin inaqqas is-sintomi ta' RA bħal uġiġ u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet ta' kuljum. Avtozma ntwera li jittardja l-ħsara fil-kartilagni u l-ghadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

Avtozma ġeneralment jingħata flimkien ma' mediċina oħra għal RA li tissejjah methotrexate. Madankollu, Avtozma jista' jingħata wahdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-methotrexate mhux adattat.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - giant cell arteritis),**

ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment dawk li jipprovdu demm lir- ras u l-ġhonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, gheja u wġiġh fix-xedaq. L-effetti jistgħu jinkludu puplesiji u ġhama.

Avtozma jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefha fl-arterji u l-vini f'rasek, f'ġhonqok u f'dirġhajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'mediċini msejha steroidi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dożi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' steroidi jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Iż-żieda ta' Avtozma mat-trattament ifisser li l-isterojdi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, waqt li l-GCA xorta tiġi kkontrollata.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis) attiva**, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

Avtozma jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis) attiva**. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar.

Avtozma jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Avtozma

### Tużax Avtozma

- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tiegħu hsieb allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). (Ara t-twissijiet speċjali fi tmiem din is-sezzjoni taħt is-sottotitlu "Avtozma fih polysorbate")
- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tiegħu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lil tabib. Tużax Avtozma.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Avtozma.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tgħafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew mejt, nefha tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew ħakk, horriqija jew raxx fil-ġilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Tihux id-doża li jmiss qabel tgħarraf lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek jgħidlek biex tiegħu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-ġhoti ta' Avtozma.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflaħx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Avtozma jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreaġixxi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid ir-riskju li taqbdet infezzjoni għida.
- Jekk kellek **tuberkulozi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda Avtozma, it-tabib se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulozi. Jekk sintomi ta' tuberkulozi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiħ addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Avtozma, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement**, jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'Avtozma. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jinghataw waqt li wiehed ikun qed jirċievi Avtozma.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tinghata Avtozma.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi jehtieġ li jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi Avtozma.
- Jekk għandek problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek uġiħ ta' ras persistenti.

Qabel ma tirċievi Avtozma, it-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demem biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

### **Tfal u adolexxenti**

Il-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma mhix rakkomandata għall-użu fi tfal taħt it- 12-il sena. Avtozma m'għandux jinghata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi** (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jinghataw Avtozma xorta waħda.

### **Mediċini oħra u Avtozma**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew haċt dan l-aħħar xi mediċina oħra. Avtozma jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun tehtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju (eż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demem
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulżjonijiet
- ciclosporin, użat biex irażżan s-sistema immuni tiegħek waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (eż. temazepam), użati biex itaffu l-ansjetà

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, tocilizumab mhux rakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA, jew GCA.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

**Avtozma m'għandux jintuża waqt it-tqala** sakemm ma jkunx mehtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

**Nisa li jistghu johorġu tqal għandhom** jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-



trattament.

**Waqqaf it-treddigh jekk se tinghata Avtozma**, u kellem lit-tabib tieghek. Halli spazju ta' mill- inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tieghek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Avtozma jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

### **Avtozma fih polysorbate**

Din il-medicina fiha 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull pinna mimlija għal-lest. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tieghek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

## **3. Kif għandek tuża Avtozma**

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tieghek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament se jiġi preskritt u jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

### **Id-doża rakkomandata**

Id-doża għal RA jew GCA għall-adulti kollha hija 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda) mogħtija darba kull ġimgħa.

### **Adolexxenti b'sJIA (ta' età minn 12-il sena 'l fuq)**

#### **Id-doża tas-soltu ta' Avtozma tiddependi mill-piż tal-pazjent.**

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), darba kull ġimagħtejn
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), darba kull ġimgħa

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex tittratta tfal ta' inqas minn 12-il sena.

### **Adolexxenti b'pJIA (ta' età minn 12-il sena 'l fuq)**

#### **Id-doża tas-soltu ta' Avtozma tiddependi mill-piż tal-pazjent.**

- Jekk il-pazjent jiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), **darba kull 3 ġimgħat**
- Jekk il-pazjent jiżen 30 kg jew aktar: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), **darba kull ġimagħtejn**.

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex tittratta tfal ta' inqas minn 12-il sena.

Avtozma jinghata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tieghek jistgħu jinnettaw Avtozma. Madankollu, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li inti tista' tinjetta Avtozma inti stess. F'dan il-każ inti se tinghata taħriġ dwar kif tinjetta Avtozma inti stess. Il-ġenituri u l-persuni li jiehdu ħsieb lill-pazjent se jinghataw taħriġ dwar kif jinnettaw Avtozma għal pazjenti li ma jistgħux jinnettaw lilhom infushom.

Kellem lit-tabib tieghek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lill-pazjent adolexxent li tiehu ħsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-għoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

**Jekk tuża Avtozma aktar milli suppost**

Peress li Avtozma jinghata f'pinna mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tiġi mogħti żżejjed. Madankollu jekk inti inkwetat(a), kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

**Jekk adult b'RA jew GCA jew adolexxent b'sJIA jaqbeż jew jinsa doża**

Huwa importanti ħafna li tuża Avtozma eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' kull ġimgħa tiegħek fi żmien 7 ijiem, hu d-doża tiegħek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' kull ġimagħtejn tiegħek fi żmien 7 ijiem, injetta d-doża malli tiftakar u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin regolari skedat tiegħek.
- Jekk tinsa tiegħu d-doża tiegħek ta' kull ġimgħa jew ta' kull ġimagħtejn b'aktar minn 7 ijiem, jew jekk ma tkunx ċert(a) meta għandek tinjetta Avtozma, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

**Jekk adolexxent b'pJIA jaqbeż jew jinsa doża**

Huwa importanti ħafna li tuża Avtozma eżatt kif preskritt mit-tabib. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u agħti d-doża li jkun imiss fil-hin regolari skedat.
- Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 7 ijiem, jew jekk ma tkunx ċert(a) meta għandek tinjetta Avtozma, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

**Jekk tiegħaf tuża Avtozma**

M'għandekx tiegħaf tuża Avtozma qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, Avtozma jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistgħu jsehhu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Avtozma.

**Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.**

*Dawn huma komuni: dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 10*

**Reazzjonijiet allergiċi** waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tiegħu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **immedjatament**.

**Sinjali ta' infezzjonijiet serji:**

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġh fl-istonku

**Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied**

*Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 1,000*

- għeja
- uġiġh addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.

**Effetti sekundarji komuni hafna:**

*Dawn jistghu jaffettwaw wiehed minn kull 10 pazjenti jew aktar*

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bhal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġu u uġiġh ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demm (*kolesterol*)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

**Effetti sekundarji komuni:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10*

- infezzjoni fil-pulmun (*pnewmonja*)
- ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*)
- ponot tad-deni (*herpes simplex orali*), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (*ċellulite*) xi kultant bid-deni u tkexxix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (*sensittività eċċessiva*)
- infezzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*)
- uġiġh ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġh fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (*edima*) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtuġh ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (*newtroopenija, lewkopenija*)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (*żieda fit-transaminases*)
- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (*proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm*)

**Effetti sekundarji mhux komuni:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100*

- divertikulite (*deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġiġh fl-istonku*)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmm (*trigliceridi*)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliwi
- tirojde li taħdem bil-mod

**Effetti sekundarji rari:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000*

- sindrome ta' Stevens-Johnson (*raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda*)
- Reazzjonijiet Allergiċi Fatali (*Anafilassi [fatali]*)
- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*), suffejra

**Effetti sekundarji rari hafna:**

*Dawn jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10,000*

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ta' ċelluli ħomor tad-demmm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demmm
- insuffiċjenza tal-fwied

**Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA**

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal dawkk fl-adulti. Xi effetti sekundarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieher u griżmejn infjammati, uġiġh ta' ras, dardir (*nawsja*) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

## Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Avtozma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest u fuq il-kartuna (wara EXP). Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friza. Ladarba titneħħa mill-frigg, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa safra, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Il-pinna m'għandhiex titħawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 3 minuti, biex tipprevjeni li l-medicina tinxfex u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas l-għata tal-labra l-indikatur oranjju ma jiċċaqraqx, għandek tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx. **Tippruvax** terġa' tuża l-pinna mimlija għal-lest. Il-pinna mimlija għal-lest tkun illokkjata u l-labra tkun mġhottija għal-għata tal-labra meta tipprowva terġa' tużaha. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajnuna.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Avtozma

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.  
Kull pinna mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-Istidina, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Treonina, L-Metionina, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Avtozma u l-kontenut tal-pakkett

Avtozma huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa safra.

Avtozma huwa fornit b'ħala pinna mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 162 mg tocilizumab.

Il-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma għall-użu mill-pazjenti hija disponibbli f'pakketti li fihom:

- Pinna mimlija għal-lest waħda
- 2 pinen mimlija għal-lest
- 4 pinen mimlija għal-lest
- 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest (Pakketti multipli)

**Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

**Manifattur**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franza

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Il-Ġermanja

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 2 643 71 81

[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**Denmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS

Tel: + 45 3535 2989

Contact\_dk@celltrionhc.com

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)30 346494150

[infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com)

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**España**

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)

S.L.

Tel: +34 910 498 478

**Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 2 643 71 81

[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.

Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 888 7300

[NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

**Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS

Contact\_no@celltrionhc.com

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

**France**

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.

Tel: +39 02 47927040

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA.

Tel: +351 21 936 8542

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Tel: +358 29 170 7755

contact\_fi@celltrionhc.com

**Sverige**

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact\_se@celltrionhc.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

## 7. Istruzzjonijiet għall-użu

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet għall-Użu li jiġu mal-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma tiegħek qabel ma tibda tużaha u kull darba li tikseb waħda ġdida. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Qabel ma tuża Avtozma, ara li l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jurik il-mod it-tajjeb kif għandek tużaha.

### Informazzjoni Importanti

- **Tnehhix** l-ghatu tal-pinna mimlija għal-lest qabel tkun lest/a biex tinjetta Avtozma.
- **M'għandek** tipprova żżarma l-pinna mimlija għal-lest fl-ebda ħin.
- **Tergax** tuża l-istess pinna mimlija għal-lest.
- **Thawwad** il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk waqgħet jew għandha l-hsara.
- **Parir lill-pazjent dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (jew anafilassi):** Jekk tiżviluppa sintomi bħal, iżda mhux limitati għal raxx tal-ġilda, ħakk, tkexkix ta' bard, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-grizmejn, uġiħ fis-sider, tharhir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla' jew thoss sturdament jew hass hażin fi kwalunkwe ħin waqt li ma tkunx fil-klinika waqt jew wara injezzjoni għandek tfittex kura ta' emergenza immedjatament.

### Kif taħžen Avtozma

- Aħžen il-pinna mimlija għal-lest mhux użata fil-kartuna originali fi frigġ f'temperatura bejn 2°C sa 8°C. **Tagħmilhiex** fil-friza.
- Ladarba jinħareġ mill-frigġ, Avtozma jista' jinħażen għal perjodu sa 3 ġimgħat f'temperatura ta' 30°C jew inqas. Jekk ma jintużax fi żmien 3 ġimgħat, Avtozma għandu jintrema.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest 'il bogħod mid-dawl tax-xemx dirett.
- **Tohroġ** il-pinna mimlija għal-lest mill-kartuna originali tagħha waqt il-ħażna.
- **Thallix** il-pinna mimlija għal-lest waħedha.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest fejn ma tintlaħaqx mit-tfal. Fiha parti żgħira.

Partijiet tal-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma tieghek (Ara Figura A).

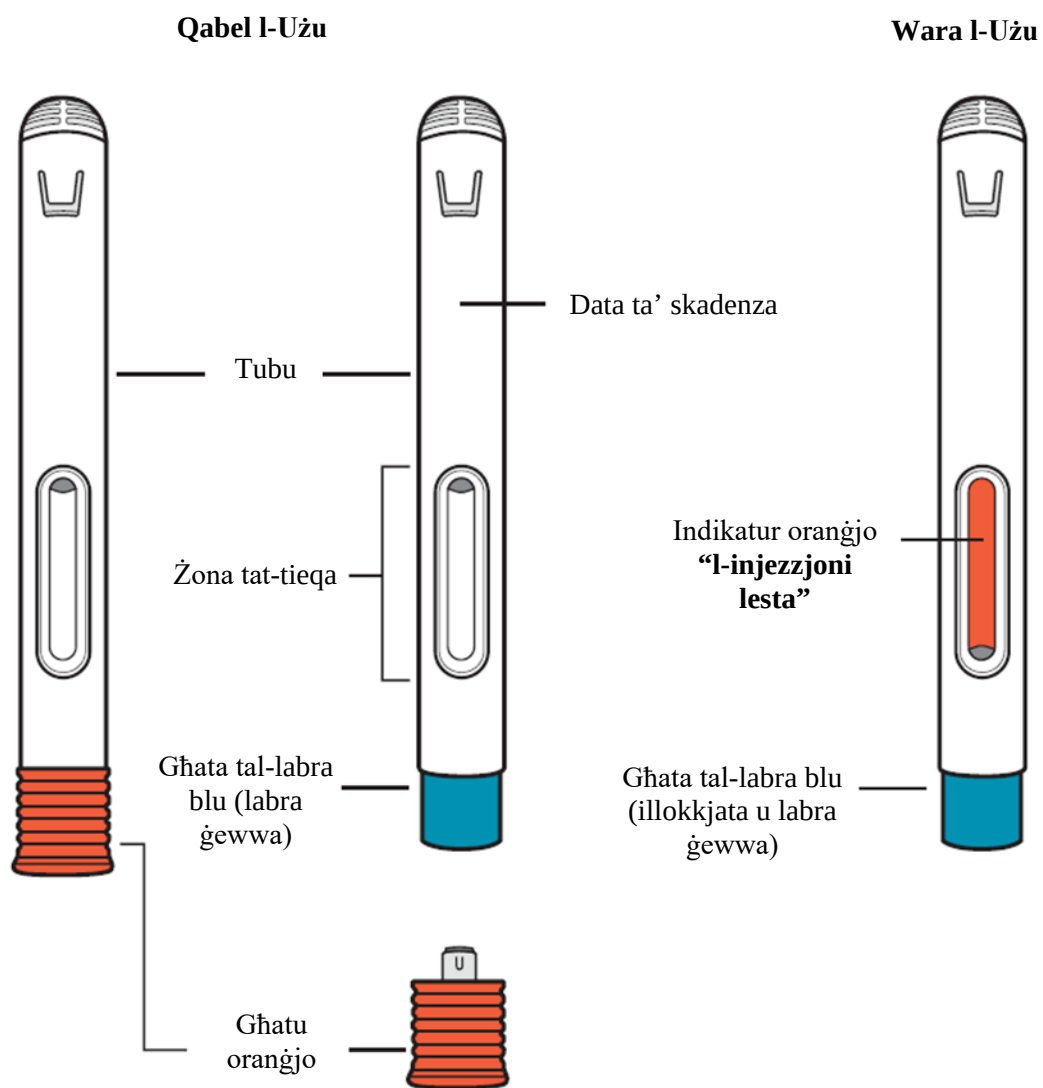


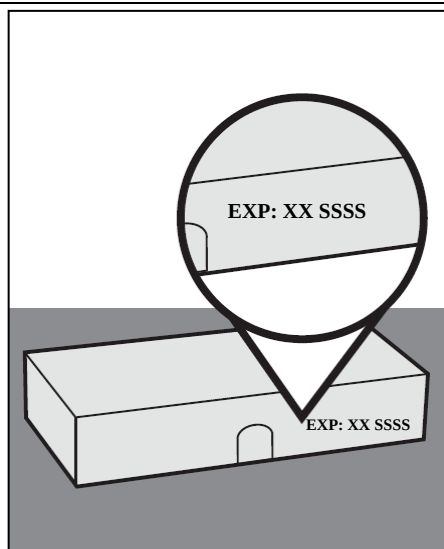
Figura A



## Kif tipprepara għall-Injezzjoni



**Figura B**



**Figura C**

### 1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni.

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew wiċċ ta' bank, f'żona mdawla sew.
- Ohroġ il-kartuna li fiha l-pinna mimlija għal-lest minn ġol-friġġ.
- Ara li għandek il-provvisti li ġejjin (ara **Figura B**):
  - Kartuna li fiha l-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma

#### Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Biċċa tajjara jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta
- Mselha bl-alkoħol

### 2. Spezzjona l-kartuna.

- Haress lejn il-kartuna u ara li għandek il-medicina u l-qawwa tad-doża t-tajbin. (Avtozma)
- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kartuna biex tiżgura li d-data m'għaddietx.

- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza għaddiet.
- Jekk qed tiftaħ il-kartuna għall-ewwel darba, iċċekkja biex tiżgura li hija ssigillata kif suppost.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk il-kartuna tidher li nfethet jew għandha l-ħsara.

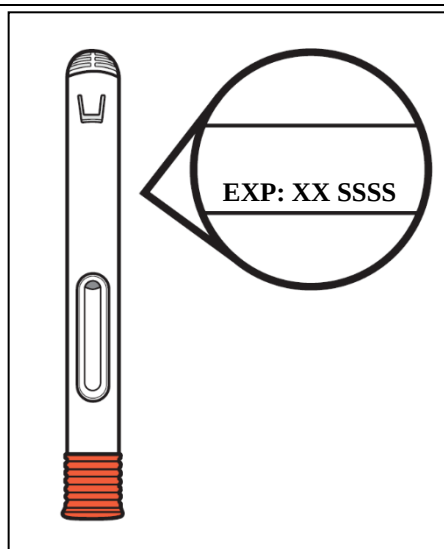


Figura D

### 3. Spezzjona l-pinna mimlija għal-lest.

- Iftaħ il-kartuna u oħroġ pinna mimlija għal-lest waħda li fiha doża waħda mill-kartuna. Erġa' poġġi l-pinen mimlija għal-lest li jifdal ta' Avtozma fil-kaxxa ġol-frigġ.
  - Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma (**ara Figura D**).
    - Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza għaddiet. Jekk id-data ta' skadenza għaddiet, armi l-pinna mimlija għal-lest b'mod sigur fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek u ikseb waħda ġdida.
  - Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest biex tiżgura li m'għandhiex ħsara, u li m'għandha l-ebda sinjal ta' tnixxija.
    - Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk waqgħet, għandha l-ħsara, jew ħareġ xi likwidu minnha.
- Nota:* Spazju żgħir bejn l-għatu orangġo u t-tubu tal-injezzjoni huwa normali.

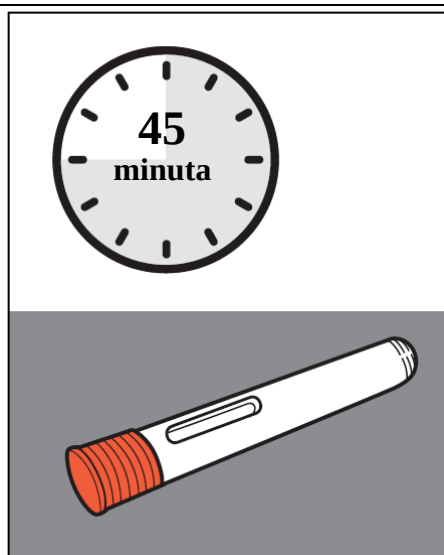


Figura E

### 4. Stenna 45 minuta.

- Ħalli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kartuna f'temperatura tal-kamra ta' 18°C sa 28°C għal 45 minuta biex thalliha tishon (**ara Figura E**).
  - Issahħanx** il-pinna mimlija għal-lest billi tuża sorsi ta' sħana bħal ilma jahraq jew microwave.
  - Thallix** il-pinna mimlija għal-lest fid-dawl tax-xemx dirett.
  - Tnehhix** l-għatu waqt li tkun qed thalli l-pinna mimlija għal-lest tiegħek tilhaq it-temperatura tal-kamra.
  - Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tilhaqx it-temperatura tal-kamra, dan jista' jikkawża skumdità.

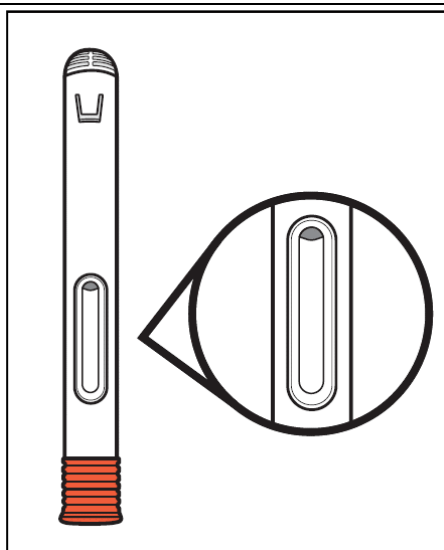
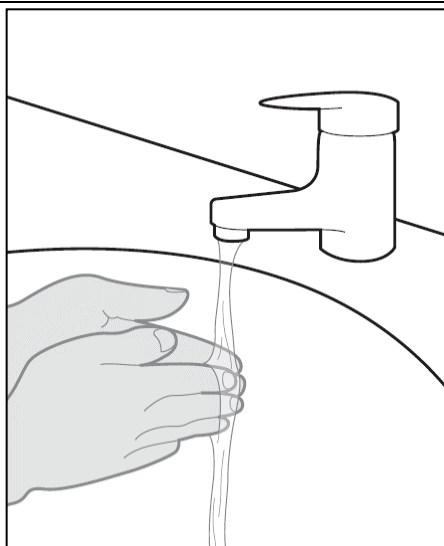


Figura F

### 5. Spezzjona l-mediċina.

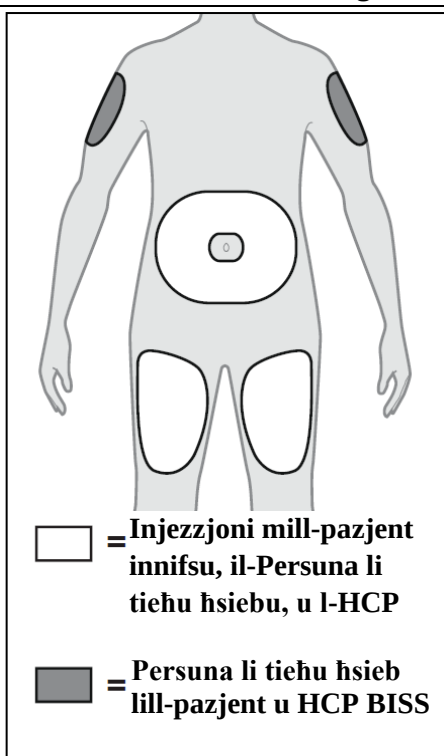
- Żomm Avtozma tiegħek bl-għatu jippona 'l isfel.
- Ħares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar sa kemxejn ikaṅgi u bla kulur sa isfar u ma fihx xi frak jew biċċiet (**ara Figura F**).
  - Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur, huwa mdardar, jew fih xi frak jew biċċiet. Armi l-pinna mimlija għal-lest b'mod sigur f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u uża waħda ġdida.
  - Huwa normali li tara bzieżaq tal-arja.



**Figura G**

**6. Ahsel idejk.**

- a.** Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u xxottahom sewwa (ara **Figura G**).



**Figura H**

**7. Aghżel sit tal-injezzjoni xieraq (ara Figura H).**

- a.** Tista' tinjetta
- Fil-parti ta' quddiem tal-koxox.
  - Fl-addome, minbarra l-5 cm ta' madwar iż-żokra.
  - Fiż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb lill-pazjent jew professjonist tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professional) biss).
- **Tinjettax** lilek innifsek fil-parti ta' fuq tad-driegħ.
  - Aghżel sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni ġdida li huwa mill-inqas 2.5 cm 'il bogħod miż-żona fejn tajt l-aħħar injezzjoni.
  - **Tinjettax** go ġhazz, ċikatriċi, tbengil, jew żoni fejn il-ġilda hija tenera, ħamra jew iebsa.

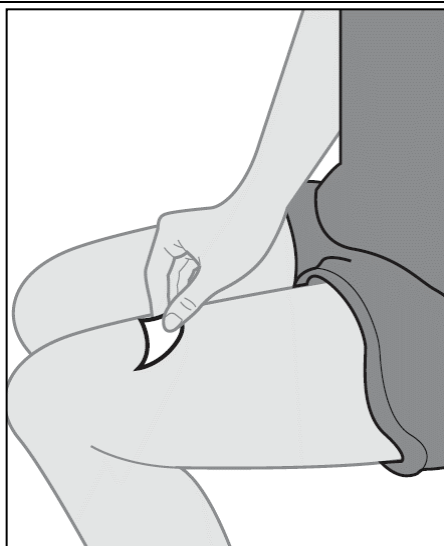


Figura I

## 8. Naddaf is-sit tal-injezzjoni.

- a. Imsaħ is-sit tal-injezzjoni bi mselħa bl-alkoħol u ħalliha tinxfef (ara **Figura I**). Dan se jnaqqas il-possibbiltà li jkollok infezzjoni.
  - **Tergax tmiss** is-sit tal-injezzjoni qabel tagħti l-injezzjoni.
  - **Trewwahx u tonfohx** fuq iż-żona mnaddfa.

## Kif tagħti l-Injezzjoni

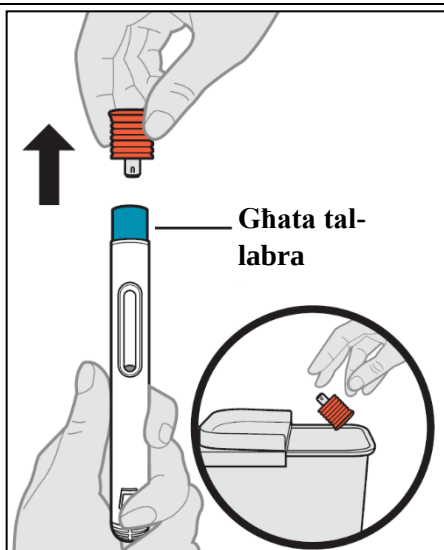
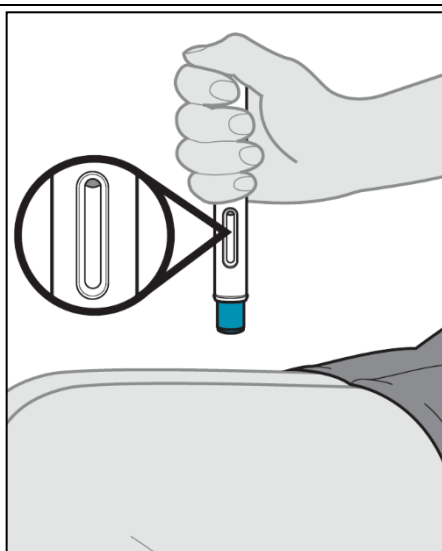


Figura J

## 9. Nehhi l-ghatu.

- a. Żomm il-pinna mimlija għal-lest mit-tubu tal-injezzjoni bl-għatu 'l fuq billi tuża id waħda. B'attenzjoni, iġbed l-għatu dritt 'il barra bl-id l-oħra (ara **Figura J**).  
*Nota:* Jekk ma tistax tneħhi l-għatu, għandek titlob l-għajnuna tal-persuna li tiegħu hsiebek jew tikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.
- b. Armi l-għatu minnufih fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek (ara **pass 14** u **Figura O**)
  - **Tergax** tpogġi l-għatu fuq il-pinna mimlija għal-lest.
  - **Tmissx** il-protezzjoni tal-labra fit-tarf tal-pinna mimlija għal-lest biex tevita li bi żball titniggeż bil-labra u twegġa'.
  - Wara li tneħhi l-għatu, il-pinna mimlija għal-lest tkun lesta għall-użu. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti minn xhin jitneħħa l-għatu, armi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u uża pinna mimlija għal-lest ġdida.



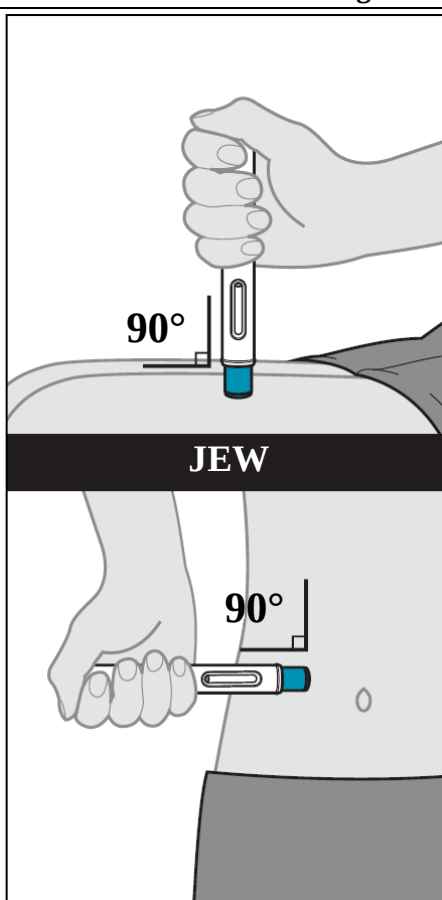
**Figura K**

**10. Poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq is-sit tal-injezzjoni.**

- a. Żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod komdu b'id waħda biex tkun tista' tara t-tieqa (ara **Figura K**).
- b. Mingħajr ma toqros jew tiġbed il-ġilda, poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq il-ġilda f'angolu ta' 90 grad (ara **Figura L**).

*Nota:* Huwa importanti li tuża l-angolu t-tajjeb biex tiżgura li l-mediċina tingħata taħt il-ġilda (fit-tessut xahmi), inkella l-injezzjoni tista' twegġa', u l-mediċina tista' ma taħdimx

- **Tagħtix** f'muskolu jew f'kanal tad-demem.



**Figura L**

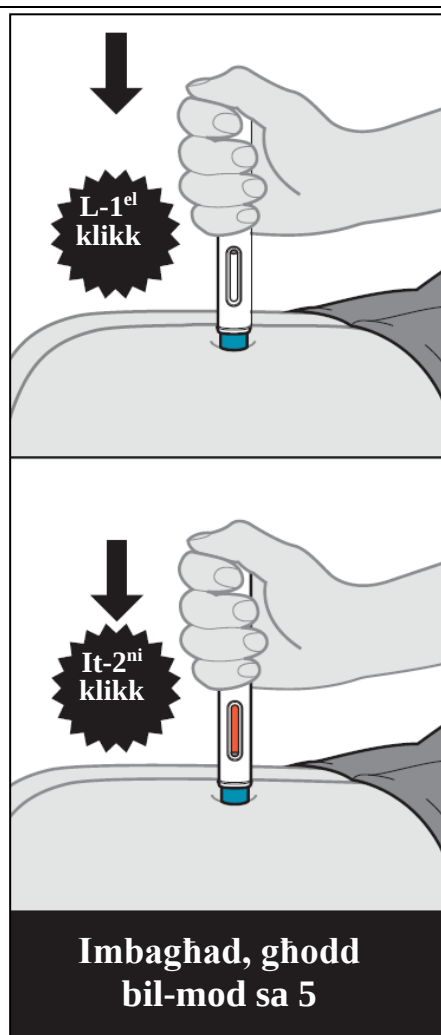


Figura M

## 11. Agħti l-injezzjoni.

- Aghfas il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod fuq il-ġilda biex tibda l-injezzjoni.
- Xhin tibda l-injezzjoni se tisma' l-1<sup>el</sup> "klikk" u l-indikatur oranġjo se jibda jimla t-tieqa (ara **Figura M**).
- Ibqa' zomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod fuq il-ġilda u stenna t-2<sup>ni</sup> "klikk".
- Wara li tisma' t-2<sup>ni</sup> "klikk", kompli zomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod fuq il-ġilda u **ghodd bil-mod sa 5** biex tiżgura li tinjetta d-doża kollha (ara **Figura M**).
- Ħares lejn l-indikatur oranġjo sakemm jieqaf jiċċaqlaq u jkun laħaq it-tarf tat-tieqa biex tiżgura li giet injettata d-doża kollha tal-medicina.  
*Nota:* Jekk l-indikatur oranġjo ma jiċċaqlaqx, armi l-pinna mimlija għal-lest u uża wahda ġdida.

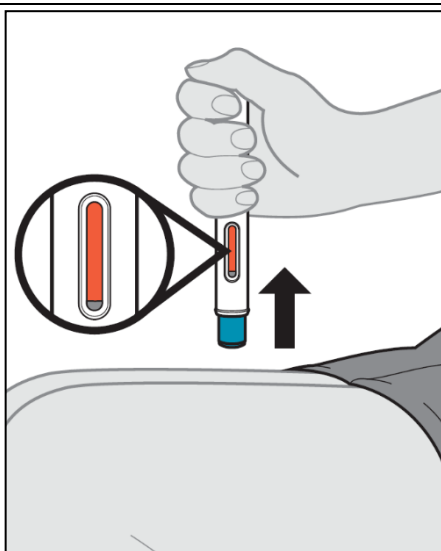


Figura N

## 12. Nehhi l-pinna mimlija għal-lest mis-sit tal-injezzjoni.

- Xhin l-indikatur oranġjo jkun waqaf jiċċaqlaq, erfa' l-pinna mimlija għal-lest dritt 'il barra mis-sit tal-injezzjoni f'angolu ta' 90 grad biex toħroġ il-labra mill-ġilda.
  - L-ghata tal-labra se toħroġ 'il barra b'mod awtomatiku u tillokkja f'postha biex tġatti l-labra (ara **Figura N**).

*Nota:* Jekk it-tieqa ma gietx kompletament oranġjo jew jekk il-medicina għadha qed tiġi injettata, dan ifisser li ma rċevjtx id-doża kollha. Poġġi l-pinna mimlija għal-lest b'attenzjoni fil-kontenitur għar-rimi ta' ogġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek immedjatament.

  - Tmissx** l-ghata tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest.
  - Tippruvax** terġa' tuża l-pinna mimlija għal-lest.
  - Tirrepetix** l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra.

## Wara l-Injezzjoni

### 13. Hu hsieb is-sit tal-injezzjoni.

- a. Jekk johrog ftit demm, ittratta s-sit tal-injezzjoni billi tagħfas bil-mod, minghajr ma toghrok, biċċa tajjara jew garża fuq is-sit u tapplika stikka jekk ikun meħtieġ.
- **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni

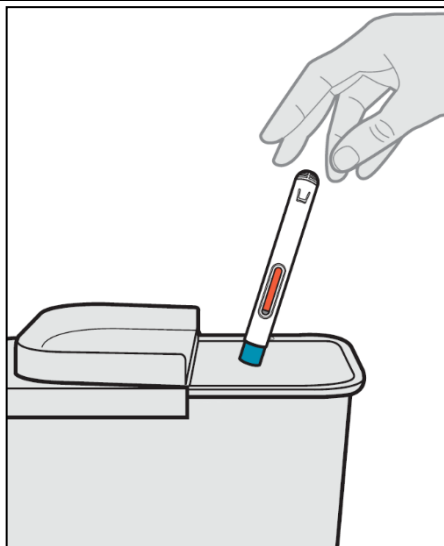


Figura O

### 14. Armi Avtozma.

- a. Poġġi l-pinna mimlija għal-lest użata fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek minnufih wara l-użu (ara **Figura O**).

*Nota:* Jekk l-injezzjoni tiegħek tingħata minn persuna oħra, din il-persuna għandha wkoll toqghod attenta xhin tneħhi l-pinna mimlija għal-lest u tarmiha biex tevita li bi żball titniggeż bil-labra u twegġa' u tgħaddi xi infezzjoni.

- **Terġax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.
- **Terġax** tpoġġi l-ghatu fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tarmix** il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użat tiegħek mal-iskart domestiku tiegħek.
- **Tirriċiklax** il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użat tiegħek.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest ta' Avtozma u l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fejn ma jintlaħqux mit-tfal.
- Armi l-kontenitur mimli skont l-istruzzjonijiet tal-fornitur tal-kura tas-saħħa jew tal-ispizjar tiegħek. Jekk m'għandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta, tista' tuża kontenitur domestiku li jista' jingħalaq u li ma jittaqqabx. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### 15. Irreġistra l-injezzjoni tiegħek.

- a. Ikteb id-data, il-ħin, u l-parti speċifika ta' ġismek fejn injettajt lilek innifsek.