

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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

Tocilizumab STADA, 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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara jew tkangi, bla kulur jew isfar ċar. b'pH ta' 5.9 - 6.5 u osmolarità ta' 140 – 200 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tocilizumab STADA, 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'wieħed 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, Tocilizumab STADA jista' jingħata bħala monoterapija.

Tocilizumab nwtera 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.

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

Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament b'MTX mhuwiex xieraq) jew flimkien ma' MTX.

Tocilizumab STADA flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fil-minorenni (pJIA; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-revmatizmu) 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, Tocilizumab STADA jista' jingħata bħala monoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-pazjenti kollha ttrattati b'tocilizumab 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 1.2g ma ġewx ivvalutati fl-istudji klinici (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. Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas id-doża ta' tocilizumab għal 4 mg/kg jew waqqaf tocilizumab sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jerġgħu lura għan-normal. Ibda mill-ġdid b'4 mg/kg jew 8 mg/kg, kif klinikament xieraq.
> 3 sa 5 x ULN (ikkonfermat minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4).	Waqqaf l-għoti ta' tocilizumab sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imnizzla fuq għal > 1 sa 3 x ULN. Għal żidiet persistenti ta' > 3 x ULN, waqqaf tocilizumab.
> 5 x ULN	Waqqaf tocilizumab.

- 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 (ċelluli $\times 10^9/L$)	Azzjoni
ANC > 1	Żomm id-doża.
ANC 0.5 sa 1	Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-ANC jizzied għal $> 1 \times 10^9/L$ erga' ibda tocilizumab b'4 mg/kg u żid sa 8 mg/kg kif klinikament xieraq.
ANC < 0.5	Waqqaf tocilizumab.

- Għadd ta' plejtlits baxx

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

Pazjenti bil-COVID-19

Il-pożoloġija rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 hija ta' infużjoni waħda ġol-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' tingħata infużjoni addizzjonali waħda ta' tocilizumab 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, mhuwiex rakkomandati doži li jaqbzu t-800 mg f'kull infużjoni (ara sezzjoni 5.2).

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

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

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' tocilizumab għol-vini fit-tfal ta' età inqas minn sentejn għadhom ma għewx determinati s'issa.

Interruzzjonijiet fid-doża ta' tocilizumab minhabba l-anormalitajiet tal-laboratorju li għejjin huma rrakkomandati f'pazjenti b'sJIA fit-tabelli hawn isfel. Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' prodotti mediċinali oħra li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi modifikata jew id-dożaġġ imwaqqaf u d-dożaġġ ta' tocilizumab interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun għet evalwata. Peress li hemm ħafna kundizzjonijiet ko-morbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minhabba 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. Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, waqqaf tocilizumab sakemm ALT/AST jergħu lura għan-normal.
> 3 x ULN sa 5 x ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Waqqaf id-dożaġġ ta' tocilizumab sakemm < 3 x ULN u segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal >1 sa 3x ULN.
> 5 x ULN	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf tocilizumab f'sJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal- pazjent individwali.

- Għadd baxx ta' newtrofili assoluti (ANC)

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

- Għadd baxx ta' plejtlits

Valur tal- Laboratorju (ċelluli x 10 ³ /μL)	Azzjoni
50 sa 100	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-għadd ta' plejtlits jilhaq > 100 x 10 ³ /μL kompli tocilizumab.
< 50	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Tocilizumab 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' tocilizumab ġol-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' prodotti mediċinali 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 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. Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, waqqaf tocilizumab sakemm ALT/AST jerġgħu lura għan-normal.
> 3 x ULN sa 5 x ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Waqqaf id-dożaġġ ta' tocilizumab sakemm < 3x ULN u segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal >1 sa 3 x ULN.
> 5x ULN	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf tocilizumab 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' tocilizumab. Meta l-ANC jizzied għal > 1 x 10 ⁹ /L erġa' ibda tocilizumab.
ANC < 0.5	Waqqaf tocilizumab Id-deċiżjoni li jitwaqqaf tocilizumab f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Għadd ta' plejtlits baxx

Valur tal- Laboratorju (ċelluli x $10^3/\mu\text{L}$)	Azzjoni
50 sa 100	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Waqqaf l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-għadd ta' plejtlits jilhaq $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ erga' ibda tocilizumab.
< 50	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf tocilizumab 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 tissuggerixxi 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 hafif. Tocilizumab 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-vicin.

Indeboliment tal-fwied

Tocilizumab 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, tocilizumab għall-pazjenti b'RA, sJIA, pJIA, u COVID-19 għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa.

Pazjenti b'RA, sJIA, pJIA, u COVID-19 ta' ≥ 30 kg

Tocilizumab 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 %) bl-użu ta' teknika aseptika.

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

Pazjenti b'sJIA, u pJIA < 30 kg

Tocilizumab għandhu jiġi dilwit għall-volum finali ta' 50 mL b'soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) bl-użu ta' teknika aseptika.

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

Jekk isehhu sinjali u sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, naqqas ir-rata jew waqqaf l-infużjoni u aġti prodotti mediċinali 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'tocilizumab m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, l-għoti ta' tocilizumab irid jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professionisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' tocilizumab 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 jippreponu lill-pazjenti għal infezzjonijiet. Huwa rrakkomandat li f'pazjenti li jirċievu trattament bijoloġiku għal RA, sJIA jew pJIA minn moderata għal severa jkun hemm viġilanza sabiex infezzjonijiet serji jinstabu malajr kemm jista' jkun għax b'hekk is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni akuta jkunu jistgħu jtnaqqsu, b'rabta mas-soppressjoni tar-reazzjoni fil-faġi akuta. Meta pazjent jiġi vvalutat għall-infezzjoni potenzjali, għandhom jiġu kkontrollati l-effetti ta' tocilizumab fuq il-proteina C-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 jiehdu hsieb pazjenti b'sJIA jew pJIA, għandhom jiġu mwissija sabiex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament meta jidher xi sintomi li jissuggerixxu infezzjoni, sabiex tiġi assicurata valutazzjoni rapida u trattament xieraq.

Tuberkulosi

Kif irrakkomandat għall-kuri bijoloġiċi oħra, pazjenti b'RA, sJIA u pJIA għandhom jiġu ttestjati għal tuberkulosi (TB) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'tocilizumab. Pazjenti b'TB li mhux attiva għandhom jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda tocilizumab. 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 issehhu sinjali/sintomi (eż., soġġla persistenti, irquqja żejda/telf ta' piż, deni ta' grad baxx) li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulosi waqt jew wara terapija b'tocilizumab.

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 komplikazzjonijiet ta' divertikulite ġew irrappurtati b'mod mhux komuni b'tocilizumab f'pazjenti b'RA (ara sezzjoni 4.8). Tocilizumab għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja preċedenti ta' ulċerazzjoni intestinali jew divertikulite. Pazjenti li jipprezentaw sintomi li juru potenzjalità ta' komplikazzjoni ta' divertikulite, bħal uġiġh 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 irrapporati 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 sterojdi u antistamini. It-trattament adatt għandu jkun disponibbli għall-użu fil-pront f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi waqt trattament b'tocilizumab. Jekk issehh reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva / relatata mal-infużjoni, l-għoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf minnufih u tocilizumab 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).

Tossicità fil-fwied

Ġew irrapporati 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 prodotti mediċinali 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 suffeġra, 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 irrapporati 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'tocilizumab 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 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'sorveljanza kull 12-il ġimgħa minn hemm 'l quddiem. Għall-modifikazzjonijiet irrakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' tocilizumab, 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'tocilizumab 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 trattati minn qabel b'antagonist ta' TNF.

F'pazjenti li qabel ma kinu 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 fis-studji kliniċi b'tocilizumab.

F'pazjenti b'RA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu ċekkati minn 4 sa 8 ġimgħat wara li jinbeda t-trattament u minn hemm 'l quddiem skond il-prattika klinika standàrd. 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-plejtilits 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 żjeda 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 gimħat 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 ġdid 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 jżidu 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 ġietx stabbilita. Fi studju randomised open-label, pazjenti adulti b'RA ttrattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaci 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'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 mmaniġġati bħala parti mit-trattament regolari.

Taħlita ma' antagonisti ta' TNF

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

Pazjenti bil-COVID-19

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

Infezzjonijiet

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

Tossicità fil-fwied

Il-pazjenti li jiddaħħlu l-isptar minħabba 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' tocilizumab mhuwiex rakkomandat. Fil-pazjenti bil-COVID-19, l- ALT/AST għandhom jiġu ssorveljati skont il-prattiki kliniċi standard attwali.

Anormalitajiet ematologiċi

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. Fl-istudji kliniċi, tocilizumab ma ġiex studjat f'pazjenti waqt episodju ta' MAS attiva.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.5 mg ta' polysorbate 80 (E 433) għal kull 20 mg/mL tocilizumab. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

L-għoti 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-inġammatorji mhux steroidi (NSAIDs) jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab.

L-espressjoni tal-eżimi 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'epatociti umani kkolturati wrew li IL-6 ikkawża tnaqqis fl-espressjoni tal-eżimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4. Tocilizumab jinnormalizza l-espressjoni ta' dawn l-eżimi.

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 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 jiżiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minħabba l-half-life ($t_{1/2}$) tal-eleminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-eżima CYP450 jista' jipperisisti għal hafna ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistghu joħorġu tqal

Nisa li jistghu joħorġu 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.

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

Treddigh

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

Fertilità

Data mhux klinika disponibbli ma tissuggerixxi 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 bħala monoterapija jew flimkien ma' DMARDs għal RA, sJIA u pJIA) kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġigh ta' ras, pressjoni għolja u zieda 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 zieda fit-transaminases tal-fwied, stitikezza, u infezzjoni fl-apparat tal-awrina.

L-ADR minn studji kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tocilizumab bbażati fuq rapporti ta' każijiet spontanji, 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 hafna ($\geq 1/10$); 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 hafna ($< 1/10\,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Pazjenti b'RA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab kien studjat f'erba' studji kkontrollati bil-placebo (studji II, III, IV u V), studju wieħed 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 irċeww toclizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent irċeww toclizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra u 288 pazjent irċeww monoterapija ta' toclizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul tinkludi il-pazjent kollha li rċeww tal-inqas doża waħda ta' toclizumab fil-perijodu *double-blind* u kkontrollat jew fil-fażi open label ta' estensjoni fl-istudji. Minn 4009 pazjent f'din il-popolazzjoni, 3577 irċeww trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3296 għal mill-inqas sena, 2806 irċeww trattament għal mill-inqas sentejn u 1222 għal 3 snin.

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

Sistema tal-klassifika tal-organi 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	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenja, Newtrogenja, Ipofibrinogenimja		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
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, toraċi u medjastinali		Soghla, Qtugħ ta' nifs		
Disturbi gastrointestinali		Ugħigh addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra, Rari ħafna: Insufficjenza tal-fwied

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara			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 bħala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taħt)

¹ Ara sezzjoni 4.3

² Ara sezzjoni 4.4

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

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 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 ġrajjet għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti meta mqabbla ma' 3.9 ġrajjet 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 ġrajjet għal kull 100 sena ta' espożizzjoni ta' pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u 1.5 ġrajjet 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 tuberkużi 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-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

Waq t-istudji 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

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (ċerti ġrajjet isehhu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) ġew irrappurtati 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-ġrajjet irrappurtati waqt l-infużjoni kienu primarjament episodji ta' pressjoni għolja; ġrajjet irrappurtati fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni kienu wgigh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn il-ġrajjet ma kinux jillimitaw it-trattament.

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (isehhu 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 htiegu twaqqif tat-trattament, ġew irrappurtati 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 ematoloġiċi:

Newtrofili

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ sehh 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 taht $0.5 \times 10^9/L$ ġie rrappurtat f'0.3 % tal-pazjenti li rċew 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 fl-għadd ta' newtrofili baqgħu konsistenti ma' dak li deher fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Plejlits

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' plejlits taht $100 \times 10^3/\mu L$ 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 mingħajr assoċjazzjoni ta' ġrajjet ta' fsada.

Matul il-perijodu *double-blind* u kkontrollat u b'espożizzjoni fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejlits baqgħu konsistenti ma' dak li deher fis-studji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

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

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur żidiet temporanji fil-livelli ta' ALT/AST ta' $> 3 \times ULN$ 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 rċew 8 mg/kg tocilizumab ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5 % tal-pazjenti fuq placebo ma' DMARDs.

Iż-żjieda ta' prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX), ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenzi oghla ta' dawn iż-żidiet. Żidiet ta' ALT/AST $> 5 \times ULN$ ġew

osservati f'0.7 % tal- pazjenti b'monoterapija ta' tocilizumab u f'1.4 % tal-pazjenti b'tocilizumab ma' DMARDs, fejn il- magġoranza tagħhom twaqqfilhom 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 x ULN u 0.4% kellhom żjieda ta' > 2 x ULN.

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

Parametri tal-lipidi

Waqt l-istudji kkontrollati ta' 6 xhur ġew irrapportati b'mod komuni żidiet 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 fis-studji kliniċi kellhom esperjenza ta' żidiet sostenuti fil-kolesterol totali ta' ≥ 6.2 mmol/L, bi 15 % li kellhom żjieda sostenuta f'LDL għal ≥ 4.1 mmol/ l. Żidiet 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 baqgħu konsistenti ma' dak li deher fl-istudji 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-ġilda

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid 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 studji 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 seħħew 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 Avversi¹ Identifikati mill-Popolazzjoni Miġbura f'Daqqa li tista' tiġi Evalwata għas-Sigurtà mill-Istudji Kliniċi b'tocilizumab f'pazjenti bil-COVID-19²

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalimija
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà, Nuqqas ta' rqad
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja
Disturbi gastrointestinali	Stitikezza, Dijarea, Dardir
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fit-transaminases tal-fwied

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

² Tinkludi reazzjonijiet aġġudikati rrapportati fl-istudji WA42511, WA42380 u ML42528

Deskrizzjonita' 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 b'bilanċjati 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 għol-vini u fi 30.5% u 22.9% tal-pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament.

Anormalitajiet tal-laboratorju

L-inċidenza ta' anormalitajiet tal-laboratorju kienet ġeneralment simili bejn il-pazjenti bil-COVID-19 li rċewew doża wahda jew tnejn ta' tocilizumab għol-vini meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo fl-istudji 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 għol-vini 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 taht. B'mod ġenerali, l-ADRs f'pazjenti b'pJIA u sJIA kienu simili fit-tip għal dawk 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 jsehhu f'pazjenti tal-istudju kliniku b'sJIA jew pJIA li jkunu qed jirċievu tocilizumab bhala 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-infuzjoni		pJIA ¹ , sJIA ²	
Investigazzjonijiet				
	Żieda fit-transaminases tal-fwied		pJIA	
	Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili	sJIA	pJIA	
	Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits		sJIA	pJIA

SOC MedDRA	Terminu ppreferut (PT - preferred term)	Frekwenza		
			sJIA	pJIA

1. Avvenimenti ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni f'pazjenti b'pJIA inkludew iżda ma kinux limitati għal, uġiġh 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, artralġja u uġiġh ta' ras

Pazjenti b'pJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab ġol-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 daww osservati f'pazjenti b'RA u sJIA, ara sezzjoni 4.8. Meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'RA, avvenimenti ta' nażofaringite, uġiġh 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 jseħhu waqt infużjoni kienu uġiġh ta' ras, tqalligh 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 daww osservati f'pazjenti b'RA u sJIA, ara sezzjoni 4.8.

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

Newtrofili

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

Plejlits

Waqg 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 waqg.

Żieda fit-transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

Waqg sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju WA19977 dwar tocilizumab ġol-vini, 3.4% u 10.4% 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 ħin waqt it-trattament.

tal- istudju, rispettivament.

Pazjenti b'sJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab għol-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-ħin 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 oghla ta' nażofaringite, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, zieda fit-transaminases tal-fwied, u dijarea. Avvenimenti ta' zieda 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 għol-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 għol-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 jsejnhu 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 jsejnhu waqt l-infużjoni. Avveniment wiehed (anġjoedima) kien ikkunsidrat bħala serju u ta' periklu għall-hajja, u l-pazjent twaqqaf mit-trattament tal-istudju.

Fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 16% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u 5.4% tal-pazjenti fil- grupp tal-placebo 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' sensittività 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-fażi kkontrollata u sa u inkluz l-istudju kliniku open label.

Newtrofili

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

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

Plejlits

Waqт sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo 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-ghadd tal-plejtlits taht $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, sehh fi 3% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab, minghajr avvenimenti ta' fsada fl-istess waqt.

Židiet fit-transaminase tal-fwied

Waqt sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, zieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhiet f'5% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament, fil-grupp ta' tocilizumab, u f'0% fil-grupp ta' placebo.

Fil-faži ta' estensjoni open label, zieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhiet 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 sehh fi 15-il pazjent f'xi punt fl-istudju.

Parametri tal-lipidi

Waqt sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa (studju WA18221), 13.4% u 33.3% tal-pazjenti kellhom zieda 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.

Fil-faži ta' estensjoni open label (studju WA18221), 13.2% u 27.7% tal-pazjenti kellhom zieda 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.

Immunogeniċità

Antikorpi kontra tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt il-kura b'tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi ma' rispons kliniku jew 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' 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 rċevew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm ġiet osservata newtopenja 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.

Tocilizumab STADA huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq il-websajt 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 wiehed magħmul minn ħafna 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, stimolazzjoni tas-sekrezzjoni ta' immunoglobulini, stimolazzjoni ta' sintesi ta' proteini tal-fwied f'fażi akuta u stimolazzjoni ta' emopoesi. IL-6 għe implikat fil-patogenezi tal-mard fosthom mard infjammatorju, osteoporozzi u neoplażja.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi b'pazjenti b'RA ttrattati b'tocilizumab, għe 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 għe assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-parametri normali. Ġew osservati żidiet fil-livelli ta' 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-parametri normali deħru mill-ewwel fit-2 ġimgħa, bit-tnaqqis miżmum waqt it-trattament. F'individwi b'saħħithom li nġhataw tocilizumab f'dożi minn 2 sa 28 mg/kg, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell 3 ijiem sa 5 ijiem wara l-ġhoti. 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-ġhoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti bil-COVID-19 b'doża waħda ta' tocilizumab 8 mg/kg mogħtija ġol-vini, għe 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 għet evalwata f'ħames studji randomised, *double-blind* u multi-ċentri. Fi studji I-V iddahħlu pazjenti ≥ 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 inġhata minn ġol-vina kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Fi Studji II, III u V, tocilizumab inġhata b'mod minn ġol-vina kull erba' ġimgħat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fi Studju IV, tocilizumab inġhata minn ġol-vina kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-mira primarja ta' kull wiehed 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 inġhataw kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur inġhata 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 nġhataw 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% irċewew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-mira primarja f'gimgha 24 kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'gimgha 52 u f'gimgha 104 il-miri ko-primarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-gogi u t-titjib fil-funzjoni fizika.

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' gimghat, flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull gimgha).

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

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

Rispons kliniku

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, 70 li kienu statistikament oghla 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 reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' kuri preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-ħin biex it-trattament jibda jaħdem kien wiehed rapidu (mit-2 gimgha) u l-ammont ta' rispons kompli jtitjeb matul it-trattament.

Reazzjonijiet kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien dehru 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-gogi muġuġhin u minfuhin; assessjar globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabbiltà; valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew placebo ma' MTX jew DMARDs oħra fl-istudji kollha.

Pazjenti fl-istudji 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 oghla b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċewew tocilizumab (28–34 %) meta mqabbel ma 1–12 % tal-pazjenti ta' kontroll f'gimgha 24. Fi studju II, 65% tal-pazjenti laħqu DAS28 < 2.6 f'gimgha 104 meta mqabbel ma' 48% f'gimgha 52 u 33 % tal-pazjenti f'gimgha 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 oghla 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 oghla 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 AMBITION		Studju II LITHE		Studju III OPTION		Studju IV TOWARD		Studju V RADIATE	
Ġimgħa	TCZ 8 mg /kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - 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 kliniku maġġuri

Wara sentejn ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 14% tal-pazjenti laħqu rispons kliniku maġġuri (manteniment ta' rispons ACR70 għal 24 ġimgħa 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 rċevew 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'ġimgħa 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 radjografiċi fuq medda ta' 52 ġimgħa fi Studju II

	PBO + MTX (+ TCZ mill-24 ġimgħa) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
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-ħsara strutturali fil-ġogi, kif definit minn bidla ta' zero jew inqas fil-Puntegġ 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 irrapporaw 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-puntegġi 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 (inkluz dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċevew infużjoni ġol-vini (IV) ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taht il-ġilda (SC) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċevew injezzjoni taht il-ġilda ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo ġol-vini 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 + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valur p ^(a)
Mira Primarja – Bidla Medja mil-linja bażi f'Ġimgha 24			
DAS28 (medja aġġustata) -1.8		-3.3	
Differenza fil-medja aġġustata (95% CI) -1.5 (-1.8, -1.1)			<0.0001
Miri Sekondarji – Persentaġġ ta' Dawk li Rrispondew f'Ġimgha 24^(b)			
DAS28 < 2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
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

^a 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.

^b 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 rrapportati 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-inċidenza 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 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 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 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).

Qatt ma hađu MTX qabel, RA bikrija

Studju VII, (WA19926), studju ta' sentejn bl-analiżi primarja ppjanata f'gimgha 52 evalwa 1162 pazjent adult li qatt ma hađu 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 oħra mhux MTX. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' tocilizumab għol-vini 4 jew 8 mg/kg kull 4 gimghat/terapija kombinata ta' MTX, monoterapija ta' tocilizumab għol-vini 8 mg/kg u monoterapija ta' MTX li jnaqqsu s-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-gogi għal 104 gimghat. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni DAS28 (DAS28 < 2.6) f'gimgha 24. Proporzjon oġġla 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 osservat 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 Studju VII (WA19926) dwar pazjenti b'RA bikrija li qatt ma hađu MTX qabel

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Punt Finali Primarju				
Remissjoni DAS28				
Gimgha 24 n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Punti Finali Sekondarji Ewlenin				
Remissjoni DAS28				
Gimgha 52 n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR				
Gimgha 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)
Gimgha 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 aġġustata mil-linja bażi)				
Gimgha 52	-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Punti Finali Radjografiċi (bidla medja mil-linja bażi)				
Gimgha 52 mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
Punteġġ ta' Thaffir	0.05**	0.15	0.25	0.63
JSN	0.03	0.11	0.17	0.51

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Nuqqas ta' progressjoni Radjografika n (%) (bidla mil-linja baži f' mTSS ta' ≤ 0)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Punti Finali Esploratorji				
Ġimgha 24: Remissjoni Boolean 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 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-isparju tal-ġog

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

[‡]valur $p < 0.05$ vs. Placebo + 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 ddahhlu l-isptar b'COVID-19 severa. Il-pazjenti eliġibbli kollha rċewew 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 wiehed 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' ≥ 75 mg/L) ikkwalikaw għat-tieni randomisation biex jirċievu tocilizumab ġol-vini jew kura tas-soltu wahedha.

Twettqu analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent-to-treat*) li kienet magħmula minn 4116-il pazjent li kienu randomised b'2022 pazjent fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u 2094 pazjent fil-grupp ta' kura tas-soltu wahedha. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja baži tal-popolazzjoni ITT kienu bbilanċjati 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 baži, 0.2% (n=9) tal-pazjenti ma kinux fuq ossigenu supplimentari, 45% tal-pazjenti kienu jeħtieġu ossigenu bi fluss baxx, 41% tal-pazjenti kienu jeħtieġu ventilazzjoni mhux invażiva jew ossigenu bi fluss għoli u 14% tal-pazjenti kienu jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika invażiva; 82% ġew irrappurtati li rċewew kortikosteroidi sistemiċi (iddefiniti bħala pazjenti li bdew trattament b'kortikosteroidi sistemiċi 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 wahedha 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 jehtiegu ventilazzjoni mekkanika invażiva fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu jehtiegu 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 inklużi fil-prova kellhom tul tal-marda ta' mill-inqas 6 xhur b'kollox u kellhom marda attiva iżda ma kellhomx irkadar akut f'daqqa li jehtieg doži ta' kortikosteroidi ekwivalenti għal aktar minn 0.5 mg/kg ta' prednisone. L-effikaċja għat-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi ma gietx investigata.

Pazjenti (itrattati bi jew bla MTX) kienu randomised (tocilizumab: plaċebo = 2:1) għal wieħed miż-żewġ gruppi ta' trattament, 75 pazjent irċewew infużjonijiet ta' tocilizumab kull ġimagħtejn, 8 mg/kg għall-pazjenti ta' ≥ 30 kg jew 12 mg/kg għal pazjenti ta' < 30 kg u 37 pazjent kienu assenjati biex jirċievu infużjonijiet ta' plaċebo kull ġimagħtejn. 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'doži 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' ġimgħa 12 u nuqqas ta' deni (l-ebda rrekordjar ta' temperatura ta' $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ fis-7 t'ijiem ta' qabel). Hamsa u tmenin fil-mija (64/75) ta' pazjenti ttrattati b'tocilizumab u 24.3% (9/37) ta' pazjenti ttrattati bi plaċebo 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 murija f'Tabella 8.

Tabella 8 Rati ta' rispons JIA ACR f' ġimgħa 12 (% ta' pazjenti)

Rata ta' Rispons	Tocilizumab N = 75	Plaċebo N = 37
JIA ACR 30	90.7% ¹	24.3%
JIA ACR 50	85.3% ¹	10.8%
JIA ACR 70	70.7% ¹	8.1%
JIA ACR 90	37.3% ¹	5.4%

¹ $p < 0.0001$, 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' ġimgħa 12 meta mqabbla ma' 21% tal-pazjenti bil-plaċebo ($p < 0.0001$).

Il-bidla medja agġustata fil-VAS tal-uġiġh wara 12-il ġimġha 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 ġimġha 12 (p = 0.028). Tnaqqis fil-kortikosteroidi kompli, b'44 pazjent iwaqqfu għal kollox il-kortikosteroidi orali f'ġimġha 44, filwaqt li jżommu risponsi JIA ACR.

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

F'ġimġha 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' Diżabilità (definit bħala tnaqqis fil-punteġġ individwali totali ta' ≥ 0.13) kien oghla b'mod sinifikanti minn dak f'pazjenti ttrattati bil-placebo, 77% kontra 19% (p < 0.0001).

Parametri tal-laboratorju

Hamsin minn hamsa u sebgħin (67%) pazjent ittrattati b'tocilizumab kellhom emoglobina < LLN fil-linja bażi. Erbgħin (80%) minn dawn il-pazjenti kellhom żjieda fl-emoglobina tagħhom, tant li laħqet il-firxa normali f'ġimġha 12, meta mqabbel ma' 2 minn 29 (7%) pazjent ittrattati bi placebo b'emoglobina < 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 ġimġha (n=188) segwit minn Parti II, perjodu ta' rtirar ta' 24 ġimġha, randomised, double blind u kkontrollat bil-placebo (n=163), segwit minn Parti III, perjodu open-label ta' 64 ġimġha. F'Parti I, pazjenti eliġibbli ta' ≥ 30 kg irċewu tocilizumab f'doża ta' 8 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimġhat għal 4 dożi. Pazjenti ta' < 30 kg kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab 8 mg/kg jew 10 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimġhat għal 4 dożi. Pazjenti li temmew Parti I tal-istudju u laħqu mill-inqas rispons JIA ACR30 f'ġimġha 16 meta mqabbel mal-linja bażi kienu eliġibbli 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 rċewu 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 Ġimġha 40 jew sakemm il-pazjent issodisfa l-kriterji ta' rkadar JIA ACR30 (imqabbel ma' Ġimġha 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'ġimġha 40 meta mqabbel ma' ġimġha 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-konklużjoni 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'Ġimġha 40 imqabbel mal-linja bażi huma muriġa f'Tabella 9. F'din l-analiżi statistika, pazjenti li rkadew (u harġu 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'Ġimġha 40, irrispettivament mill-istat ta' rkadar uriet li sa Ġimġha 40, 95.1% tal-pazjenti li rċievu terapija kontinwa b'TCZ laħqu JIA ACR30 jew oghla.

Tabella 9 Rati ta' rispons JIA ACR f'Gimgha 40 mqabbla mal-linja bazi (persentaġġ ta' pazjenti)

Rata ta' Rispons	Tocilizumab	Placebo
	N=82	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 bazi f'pazjenti li rċewew 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 ġimgha 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'Gimgha 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)
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 oghla minn pazjenti li rċewew placebo irrispettivament minn passat ta' użu bijoloġiku minn qabel.

COVID-19

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Użu ġol-vini

Pazjenti b'RA

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab ġiet iddeterminata bl-użu ta' analiżi 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' ġimghat għal 24 ġimgha jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taht il-ġilda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimagħtejn għal 24 ġimgha.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimghat: l-erja taht il-kurva (AUC) fi stat fiss = 38000 ± 13000 h µg/mL, l-inqas

konċentrazzjoni ($C_{\min}$) = $15.9 \pm 13.1 \mu\text{g/mL}$ u l-ogħla konċentrazzjoni ($C_{\max}$) = $182 \pm 50.4 \mu\text{g/mL}$ 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-bażi 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' $\geq 100 \text{ kg}$, il-medja mbassra ($\pm \text{SD}$) fi stat fiss tal-AUC, $C_{\min}$ u $C_{\max}$ ta' tocilizumab kienet ta' $50000 \pm 16800 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $24.4 \pm 17.5 \mu\text{g/mL}$, u $226 \pm 50.3 \mu\text{g/mL}$, 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 kienux murija f'pazjenti ttrattati b' $> 800 \text{ mg}$ ta' tocilizumab. Għalhekk, dożi 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 $\pm \text{SD}$) 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*) = $18312 (5184) \text{ siegħa}\cdot\mu\text{g/mL}$, il-konċentrazzjoni fil-Jum 28 ($C_{\text{Jum}28}$, *concentration at Day 28*) = $0.934 (1.93) \mu\text{g/mL}$ u l-ogħla konċentrazzjoni ($C_{\max}$, *maximum concentration*) = $154 (34.9) \mu\text{g/mL}$. L- AUC_{0-28} , is- $C_{\text{Jum}28}$ u s- $C_{\max}$, wara żewġ dożi ta' 8 mg/kg tocilizumab bi 8 sigħat bejn waħda u oħra, kienu stmati wkoll (medja mbassra $\pm \text{SD}$): $42240 (11520) \text{ siegħa}\cdot\mu\text{g/mL}$ u $8.94 (8.5) \mu\text{g/mL}$, u $296 (64.7) \mu\text{g/mL}$ 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 ġol-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni doppja miċ-ċirkolazzjoni, waħda li ssegwi tnehhija lineari u waħda li ssegwi tnehhija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. F'pazjenti b'RA, it-tnehhija lineari kienet ta' 9.5 mL/siegħa . F'pazjenti adulti bil-COVID-19, it-tnehhija 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-tnehhija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba s-sensiela ta' reazzjonijiet tat-tnehhija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oġġla ta' tocilizumab, it-tnehhija tiġi ddeterminata l-aktar mit-tnehhija 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 ġol-vini.

Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-dożi 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 drabi oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Analiżi 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-analiżi 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' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fuq bażi ta' *data* komposta minn 140 pazjent b'sJIA ttrattati b'8 mg/kg ġol-vini kull ġimgħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem ≥ 30 kg), 12 mg/kg ġol-vini kull ġimgħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem < 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull 10 ijiem jew kull ġimgħtejn (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

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

Parametru PK ta' Tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W taħt it-30 kg
C_{max} (μ g/mL)	256 $\pm$ 60.8	274 $\pm$ 63.8
C_{trough} (μ g/mL)	69.7 $\pm$ 29.1	68.4 $\pm$ 30.0
C_{mean} (μ 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_{τ} ta' akkumulazzjoni *	2.01	1.95

* τ = ġimgħtejn għall-korsijiet ġol-vini

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 8 għall-korsijiet Q2W kemm ta' 12 mg/kg (piż tal-ġisem (BW, *body weight*) < 30 kg) kif ukoll ta' 8 mg/kg (BW ≥ 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/sieġha.

Il-*half life* ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 16-il ġurnata għaž-żewġ kategoriji ta' piż tal-

gisem (8 mg/kg għall-piż tal-gisem ≥ 30 kg jew 12-il mg/kg għall-piż tal-gisem < 30 kg) f'gimgha 12.

Pazjenti b'pJIA

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 gimghat (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV kull 4 gimghat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taht il-gilda kull gimghat (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg taht il-gilda kull 3 gimghat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

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

Parametru PK ta' Tocilizumab	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W taht it-30 kg
C _{max} (µg/mL)	183 $\pm$ 42.3	168 $\pm$ 24.8
C _{trough} (µg/mL)	6.55 $\pm$ 7.93	1.47 $\pm$ 2.44
C _{mean} (µg/mL)	42.2 $\pm$ 13.4	31.6 $\pm$ 7.84
C _{max} ta' akkumulazzjoni	1.04	1.01
C _{trough} ta' akkumulazzjoni	2.22	1.43
C _{mean} jew AUC _{τ} ta' akkumulazzjoni *	1.16	1.05

* τ = 4 gimghat għall-korsijiet IV

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

Il-half life ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 16-il gurnata għaž-żewġ kategoriji ta' piż tal-gisem (8 mg/kg għall-piż tal-gisem ≥ 30 kg jew 10 mg/kg għall-piż tal-gisem < 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-tossicità kronika li dam 6 xhur ma ġewx osservati leżjonijiet li jizdiedu 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' tossicità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma gietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Għie 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 ($> 100 \times$ l-espożizzjoni umana) 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 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 tossicità 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

Sucrose (E 473)
Polysorbate 80 (E 433)
L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
Arginine hydrochloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

3 snin: 80 mg/4 mL
3 snin: 200 mg/10 mL
27 xahar: 400 mg/20 mL

Prodott mediċinali dilwit

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara d-dilwazzjoni f'soluzzjoni ta' 9mg/mL sodium chloride ntweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 30°C u għal 4 ijiem fil-frigġ f'temperatura ta' bejn 2°C - 8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni ppreparata f'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL għall-injezzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jaqgħu taht ir- responsabilità 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 asemi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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 opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frak viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara tocilizumab.

RA, u COVID-19

Taht kondizzjonijiet asettici iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' tocilizumab mehtiegħ għad-doża tal-pazjent. L-ammont mehtiegħ ta' konċentrat ta' tocilizumab (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 tħallat 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 u pJIA >30kg

Taht kondizzjonijiet asettici iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' tocilizumab mehtiegħ għad-doża tal-pazjent. L-ammont mehtiegħ ta' konċentrat ta' tocilizumab (**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 tħallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

Pazjenti b'sJIA < 30 kg

Taht kondizzjonijiet asettici, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' tocilizumab mehtiegħ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' tocilizumab mehtiegħ (**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 tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Taht kundizzjonijiet asettici, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' tocilizumab mehtiegħ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' tocilizumab mehtiegħ (**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 tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

Tocilizumab 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-ligijiet lokali.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

8. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/ TIĠDID TAL- AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI 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 TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR 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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Bio-Thera Solutions, Ltd
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
Iċ-Ċina

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprovdi pakkett edukattiv li jkopri l-indikazzjonijiet terapewtiċi ta' RA, sJIA u pJIA immirat lejn it-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Tocilizumab STADA 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-tqeghid 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 jinbada trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'livelli għolja ta' transaminases ALT jew AST ta' aktar minn 1.5 x ULN. F'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta' aktar minn 5 x ULN, it-trattament mhux rakkomandat.
 - F'RA, 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' tansaminases, 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 mal-infużjoni
 - Preparazzjoni tal-infużjoni
 - Rata tal-infużjoni
- Sorveljanza tal-pazjent għal reazzjonijiet mal-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 (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 jerghu jitfaċċaw.
 - biex jindirizza ir-riskju li pazjenti li qed jużaw Tocilizumab STADA jistgħu jiżviluppaw kumplikazzjonijiet ta' divertikulite li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati.
 - biex jindirizza r-riskju li pazjenti li qed jużaw Tocilizumab STADA 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' tossiċità fil-fwied li jinkludu għeja, uġiġħ addominali u suffeġra.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tocilizumab STADA 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

Sucrose, polysorbate 80, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, arginine hydrochloride 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 ġol-vini wara d-dilwazzjoni
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatement
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 jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

Tagħmlux fil-friża

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZZJONIJET 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tocilizumab STADA 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Infużjoni IV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

80 mg/4 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tocilizumab STADA 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

Sucrose, polysorbate 80, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, arginine hydrochloride 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 ġol-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 jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg
Tagħmlux fil-friża

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZZJONIET 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tocilizumab STADA 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Infużjoni IV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg/10 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tocilizumab STADA 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

Sucrose, polysorbate 80, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, arginine hydrochloride 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 ġol-vini wara d-dilwazzjoni
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatement
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 jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

Tagħmlux fil-friza

Żomm il-kunnett 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tocilizumab STADA 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Infużjoni IV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

400 mg/20 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Tocilizumab STADA, 20 mg/mL, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Tocilizumab

▼ Din il-medicina hija sogġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sikurezza. Tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem tas-sezzjoni 4 għal kif tirrapporta l-effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti ser tingħata **Biljett ta' Twissija għall-Pazjent**, li fih informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek bżonn tkun taf qabel u waqt it-trattament b' Tocilizumab STADA 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Tocilizumab STADA u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tocilizumab STADA
3. Kif għandek tingħata Tocilizumab STADA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tocilizumab STADA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tocilizumab STADA u għalxiex jintuza

Tocilizumab STADA 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 nvoluta f'proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' titnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA inwtera li jittardja l-ħsara fil-kartilagħni u l-għadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u li jtejjeb il-ħila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

- **Tocilizumab STADA jintuza biex jittratta adulti** b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), marda awtoimmuni, attiva, moderata sa severa, jekk terapija ta' qabel ma ħadmx tajjeb biżżejjed. Tocilizumab STADA normalment jingħata flimkien ma' methotrexate. Madankollu, Tocilizumab STADA jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddeciedi li methotrexate mhux adattat.
- **Tocilizumab STADA jista' jintuza wkoll biex jittratta adulti** li ma kinux ittrattati b'methotrexate qabel, jekk għandhom artrite rewmatojde severa, attiva u progressiva.
- **Tocilizumab STADA jintuza biex jittratta tfal b'sJIA.** Tocilizumab STADA jintuza 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. Tocilizumab STADA jintuza biex ittejjeb is-sintomi ta' sJIA u jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.
- **Tocilizumab STADA jintuza biex jittratta tfal b'pJIA.** Tocilizumab STADA jintuza għal tfal

b'età minn sentejn 'il fuq b'**artrite idjopatika poliartikolari tal-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar. Tocilizumab STADA jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA u jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.

- **Tocilizumab STADA jintuża biex jittratta adulti** bil-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jeħtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tocilizumab STADA

M'għandekx tingħata Tocilizumab STADA

- jekk inti **allergiku** għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
 - jekk għandek infezzjoni attiva severa.
- Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-infermier li se jagħtik l-infuzjoni.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tocilizumab STADA.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergici** bħal tghafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew hafif, nefha tax-xofftejn jew raxx fil-ġilda waqt jew matul l-infuzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatement**.
- 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 immedjatement**. Tocilizumab STADA jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreaġixxi 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 Tocilizumab STADA, it-tabib se jeżaminak għal sinjali u sintomi ta' tuberkulosi. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni hafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul 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 mad-deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tocilizumab STADA, 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 tippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha, speċjalment tfal, għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollha tagħhom qabel ma jibdew trattament b' Tocilizumab STADA, sakemm ma jkunx meħtieġ li t-trattament jibda b'mod urġenti. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jintużaw waqt li qed tirċievi Tocilizumab STADA
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Tocilizumab STADA.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni tad-demem għolja u livelli tal-kolesterol għolja, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu sorveljati waqt li qed tirċievi Tocilizumab STADA.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se

jissorveljak.

- Jekk għandek **uġigh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tingħata Tocilizumab STADA, 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

Tocilizumab STADA 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 jingħataw Tocilizumab STADA.

Tocilizumab STADA fih polysorbate

Din il-medicina fiha 0.5 mg ta' polysorbate 80 (E 433) għal kull 20 mg/mL tocilizumab. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

Mediċini oħra u Tocilizumab STADA

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicina oħra (jew jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jagħmlu dan, jekk huma l-pazjenti). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr ricetta. Tocilizumab STADA jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun teħtieġ 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 (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 STADA mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA jew pJIA.

Tqala, treddigh u fertilità

Tocilizumab STADA m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina

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

Waqqaf it-treddigh jekk se tingħata Tocilizumab STADA, u kellem lit-tabib tiegħek. Halli spażju ta' mill- inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Tocilizumab STADA johorġx fil-ħalib tas-sider.

Id-data disponibbli s'issa ma tissuġġerixxi l-ebda effett fuq il-fertilità minn dan it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif ghandek tinghata Tocilizumab STADA

Din il-medicina hija sugġetta għal riċetta medika ristretta minn għand it-tabib tiegħek.

Tocilizumab STADA se **jinghatalek bhala dripp ġol-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' Tocilizumab STADA 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 jinghataw Tocilizumab STADA darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vini) fuq medda ta' siegħa.

Tfal b'sJIA (b'età minn sentejn 'il fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tocilizumab STADA 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 jinghataw Tocilizumab STADA darba kull ġimgħatejn permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol- vina) fuq medda ta' siegħa.

Tfal b'pJIA (b'età minn sentejn 'il fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tocilizumab STADA 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 jinghataw Tocilizumab STADA darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vina) fuq medda ta' siegħa.

Pazjenti bil-COVID-19

Id-doża tas-soltu ta' Tocilizumab STADA hija ta' **8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem**. Tista' tkun meħtieġa t-tieni doża.

Jekk tinghata Tocilizumab STADA aktar milli suppost

Peress li Tocilizumab STADA jinghata minn tabib jew infermier mhux mistenni li inti tiġi mogħti żżejjed.

Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellek lit-tabib tiegħek.

Jekk taqbez doża ta' Tocilizumab STADA

Peress li Tocilizumab STADA jinghata minn tabib jew infermier mhux mistenni li taqbez doża.

Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieqaf tinghata Tocilizumab STADA

M'għandekx tieqaf tuża Tocilizumab STADA 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

Bħal kull medicina ohra, Tocilizumab STADA jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistgħu jseħħu tal-inqas sa 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Tocilizumab

STADA.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

Dawn huma komuni: dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuna

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara l-infużjoni:

- diffikultà biex tieħu 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-gilda
- uġiġħ ta' stonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn huma rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffejra (sfurija tal-gilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.

Effetti sekondarji komuni hafna:

Jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuna

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bħal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-dem (kolesterol)

Effetti sekondarji komuni:

Jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuna

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-gilda (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
- ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- akkumulazzjoni ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riġlejn, żjieda fil-piż
- sogħla, qtuġħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-dem kif muri mit-testijiet tad-dem (newtopenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żjieda fit-transaminases)
- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-dem
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-dem (proteina involuta fit-tagħqid tad-dem)

Effetti sekondarji mhux komuni:

Jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- divertikulite (deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġiġħ fl-istonku)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-dem (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi

- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekondarji rari:

Jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna

- 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 hafna:

Jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 000 persuna

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem, ċelluli ħomor tad-demem u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demem
- insuffiċjenza tal-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar 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-demem u enzimi tal-fwied oġhla.

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, uġiġħ ta' ras, thossok se tirremetti (tqalligh) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demem.

5. Kif taħzen Tocilizumab STADA

Żomm din il-medicina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjetti wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Aħzen il-kunjetti fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Informazzjoni dwar il-ħażna u l-ħin biex tuża tocilizumab, ladarba jkun ġie dilwit u jkun lest biex jintuża, huma deskritti fit-taqsim "L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss"

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

Tarmix l-ebda medicina mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek kif tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri se jgħinu biex jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tocilizumab STADA

- 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 mhux attivi l-oħra huma sucrose (E 473), polysorbate 80 (E 433), L-histidine, L-histidine hydrochloride, arginine hydrochloride, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Tocilizumab STADA u l-kontenut tal-pakkett

Tocilizumab STADA huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar għal ikangi, bla kulur għal isfar ċar.

Tocilizumab STADA huwa fornut f'kunjett (hgieg tat-tip I) b'tapp (lasktu tal-butyl) li fih 4 mL, 10 mL jew 20 mL ta' konċentrat. Daqsijiet tal-pakkett ta' kunjett wiehed jew 4 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad- daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

Manifattur

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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-taghrif 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 opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frak viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Tocilizumab STADA.

Pazjenti b'RA u COVID-19

Taħt kondizzjonijiet asettici iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Tocilizumab STADA meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Tocilizumab STADA (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.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA u pJIA ≥ 30 kg

Taħt kondizzjonijiet asettici iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Tocilizumab STADA meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Tocilizumab STADA (**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 < 30 kg

Taħt kondizzjonijiet asettici, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' Tocilizumab STADA meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Tocilizumab STADA 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 asettici, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) minn borża għall-infużjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' Tocilizumab STADA meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Tocilizumab STADA 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.

Tocilizumab STADA 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.